TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR VE ANDROJEN MARUZİYETİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Bahar ATAK

ANKARA-2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR VE ANDROJEN MARUZİYETİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Bahar ATAK

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA

ANKARA-2020

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: Fatma Bahar ATAK	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	25/09 / 2020...
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı : Polikistik Over Sendromu'nda Nörogelişimsel Bozukluklar ve Androjen Maruziyeti

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☑ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Oğuz Erkan BERKSUN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Orhan Murat KOÇAK
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her anında desteğini daima hissettiren, bilgi ve tecrübesi ile katkılarını esirgemeyen, hem tez sürecimde hem de iyi bir hekim olma yolunda sabırla yüreklendiren ve yol gösteren çok değerli sevgili hocam Prof.Dr. Bedriye ÖNCÜ ÇETİNKAYA'ya,

Uzmanlık eğitimim sürecinde mesleki tecrübeleri ve engin bilgileriyle destek olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Ali Kemal GÖĞÜŞ olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Hem uzmanlık eğitimimde hem de tez çalışmam süresince her zaman kapısını çalabildiğim, yardımını eksik etmeyen ve bilgisiyle katkı sağlan değerli uzmanımız Dr. Burçin ÇOLAK'a ve yine bilgi ve desteğini esirgemeyen değerli uzmanımız Dr. Rıfat Serav İLHAN'a,

Tez çalışmamın gerçekleşmesinde bana bu fırsatı sunup yardımlarını eksik etmeyen başta Doç.Dr. M. Murat SEVAL ve Uzm.Dr. Bulut VARLI olmak üzere Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı değerli hoca ve asistanları ile yardımları ile kurtarıcım olan Hem. Yeter KILIÇ ve Hem. Zarif KÖSE'ye,

Uzmanlık eğitimimi birlikte geçirdiğim ve ömür boyu dostluklarını kazandığım Dr. Gülsüm ÇAKAR, Dr. Çilem KIZILPINAR, Dr. Zeynep TATLI ve Dr. İkbal GÜLDESTE başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum kliniğimizin psikolog, hemşire, tıbbi sekreter ve tüm personellerine,

Çocukluğumdan bu yana her zaman yanımda olup, varlıklarıyla ne kadar şanslı olduğumu hissettiren, canım arkadaşlarım Rengin GÖKÇE ve Tuğçe ULU'ya,

Sonsuz sabır, özveri ve sevgiyle beni büyüten canım anneme; desteği ve sevgisiyle yanımda olup hekimliğiyle örnek olan canım babama; hayatıma renk katıp hem kardeş hem dost nasıl olunur bana öğreten, her daim yanımda olan canım kardeşlerime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Bahar ATAK

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR **3**

2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu 3

2.1.1.1. Tarihçe 3p

2.1.1.2. Epidemiyoloji 4

2.1.1.3. Tanı Ölçütleri 5

2.1.1.4. Etiyoloji 7

2.1.1.5. Nörogörüntüleme 8

2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu 9

2.1.2.1. Tarihçe 10

2.1.2.2. Epidemiyoloji 10

2.1.2.3. Tanı Ölçütleri 10

2.1.2.4. Etiyoloji 11

2.1.2.5. Nörogörüntüleme 12

2.1.2.6. Eşik Altı Otistik Belirtiler 13

2.1.2.7. Zihin Kuramı 13

2.2. ANDROJENLER VE BEYİN **14**

2.2.1. Androjen Maruziyeti ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi 16

2.2.2. Androjen Maruziyeti ile Otistik Özellikler, Zihin Kuramı İlişkisi 17

2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU **18**

2.3.1. Epidemiyoloji ve Tanı Ölçütleri 18
2.3.2. Etiyoloji 19
2.3.3. Klinik Bulgular 20
2.3.3.1. Hiperandrojenizm 20
2.3.3.2. Over İşlev Bozukluğu 21
2.3.3.3. Polikistik Over Morfolojisi 21
2.3.4. Polikistik Over Sendromu'nun Nörobilişsel Etkileri 21
2.3.5. Polikistik Over Sendromu'nda Eşlik Eden Psikiyatrik Tanılar 22
2.3.6. Polikistik Over Sendrom Tanılı Kadınlarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile Otistik Özellikler 24
3.GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1 ÖRNEKLEM 26
3.1.1. Dahil Olma Ölçütleri 26
3.1.2. Araştırmadan Dışlama Ölçütleri 27
3.2 VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ 27
3.3 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 28
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu 28
3.3.2. DSM-IV Eksen-I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) 28
3.3.3. Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) 29
3.3.4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) 29
3.3.5. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-report Scale) (ASRS) 29
3.3.6. Otizm Spektrum Anketi (OSA) 30
3.3.7. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) 30
3.3.8. Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik, Şifre Alt Testleri 31
3.3.9. El Antropometrik Ölçümleri (2D/4D Oranı) 31
3.3.10. Ferriman-Gallwey (FG) Skorlaması 32
3.4 İSTATİSTİK ANALİZİ 32

4. BULGULAR 34

4.1 Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri 34

4.2. Grupların Doğum ve Gelişim Bilgileri Açısından Karşılaştırılması 36

4.3. Grupların Androjen Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması 37

4.4. Grupların Eksen-I Tanılar Açısından Karşılaştırılması ve Tanımlayıcı İstatistikler 37

4.5. Grupların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirti ve Tanısı Açısından Karşılaştırılması 38

4.6. Grupların Otistik Özellikler ve Zihin Kuramı Becerileri Açısından Karşılaştırılması 40

4.7. Grupların Nöropsikiyatrik Açıdan Karşılaştırılması 41

4.8. PKOS Grubunda Uygulanan Ölçekler ile Androjene Yönelik Değişkenler Arasındaki İlişki 42

5. TARTIŞMA 45

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52

ÖZET 54

SUMMARY 55

KAYNAKLAR 56

EKLER 77

Ek-1 Sosyodemografik Veri Formu 77

Ek-2 Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) 79

Ek-3 Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) 92

Ek-4 Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-report Scale) (ASRS) 93

Ek-5 Otizm Spektrum Anketi (OSA) 94

Ek-6 Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) 99

Ek-7 Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik, Şifre Alt Testleri 100

Ek-8 Ferriman-Gallwey Skorlaması (FG) 101

KISALTMALAR

2D / 4D **:** El 2. Parmak Uzunluğunun (2D) / 4. Parmak (4D) Uzunluğuna Oranı

ASK **:** Anterior Singulat Korteks

ASRS **:** Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği

DEHB **:** Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DHEA-S **:** Dehidroepiandrosteron Sülfat

DIVA 2.0. **:** Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme

DLPFK **:** Dorsolateral Prefrontal Korteks

DRD **:** Dopamin Reseptör Geni

DSM **:** Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı

FG **:** Ferriman-Gallwey Skorlaması

FSH **:** Folikül Stimule Edici Hormon

GZOT **:** Gözlerden Zihin Okuma Testi

KAH **:** Konjenital Adrenal Hiperplazi

LH **:** Luteinize Edici Hormon

MRG **:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

OFK **:** Orbitofrontal Korteks

OKS **:** Oral Kontraseptif

OSA **:** Otizm Spektrum Anketi

OSB **:** Otizm Spketrum Bozukluğu

PFK **:** Prefrontal Korteks

PKOS **:** Polikistik Over Sendromu

PSK **:** Posterior Singulat Korteks

SCID-I **:** DSM-IV Eksen-I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu

VMPFK **:** Ventromedial Prefrontal Korteks

WAIS-R **:** Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu

WUDÖ **:** Wender Utah Derecelendirme Ölçeği

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri 6
Tablo 4. 1. PKOS ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar 35
Tablo 4. 2. PKOS ve Kontrol Grubunun Doğum ve Gelişim Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar 36
Tablo 4. 3. PKOS ve Kontrol Grubunun Sağ ve Sol 2D / 4D Oranı ve FG Skoru Açısından Karşılaştırması 37
Tablo 4. 4. PKOS ve Kontrol Grubunda Eksen-I Tanı Varlığının Gruplar Arası Karşılaştırması ve Tanıların Tanımlayıcı İstatistikleri 38
Tablo 4. 5. ASRS ve WUDÖ Toplam ve Alt Ölçek Puanların Gruplar Arası Karşılaştırılması 39
Tablo 4. 6. Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) ile Saptanan DEHB Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması 40
Tablo 4. 7. Grupların GZOT puanı ve OSA Toplam ve Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması 41
Tablo 4. 8. PKOS ve Kontrol Grubunun WAIS-R Düz ve Ters Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik ve Şifre Alt Test Puanlarının Karşılaştırılması.. 42
Tablo 4. 9. PKOS Grubunda Uygulanan Ölçekler ile Androjene Yönelik Değişkenler Arasındaki İlişki 43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), çocukluk döneminde başlayan nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu bozukluk, sosyal, akademik veya mesleki alanda bozulmalara neden olan anormal dürtüsellik, dikkat eksikliği ve aşırı hareketlilikle karakterizedir. Yaygınlık oranları çocuk ve ergenlerde %5.9 - 7.1 aralığında, genç erişkinler için ise %5 olup hem çocuklarda hem de erişkinlerde en sık görülen psikiyatrik bozukluklardandır.[1] Belirtiler yaşla azalmakla birlikte çocukluktaki belirtilerin yarısının erişkinlikte de devam ettiği bilinmektedir.[2,3] DEHB hem çocukluk döneminde hem de erişkinlikte erkeklerde daha sık görülmektedir.[1] Cinsiyet farkı nedeniyle DEHB etiyolojisinde nöroendokrin sistemin potansiyel bir rolü olabileceği düşünülmektedir.[4,5] İntrauterin dönemde androjenler ve metabolitleri beyin gelişimini etkileyebilmektedir.[6] Örneğin hiperandrojenizmin eşlik ettiği polikistik over sendromu (PKOS) tanılı kadınların çocuklarında prenatal androjen maruziyetine yönelik araştırmalar yapılmıştır. PKOS tanılı annelerin çocuklarında DEHB ve Otizm Spektrum Bozukluğu'nun (OSB) daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.[7] PKOS'lu kadınlarda DEHB sıklığını araştıran klinik çalışma yoktur. Türkiye'de yapılmış bir vaka-kontrol çalışmasında PKOS'lu kadınların kontrol grubuna göre Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS) ve Wender Utah Derecelendirme Ölçeği'nden (WUDÖ) daha yüksek puan aldığı tespit edilmiş olmakla birlikte klinik olarak DEHB tanısı değerlendirilmemiştir.[8]

Nörogelişimsel bozukluklardan biri olan OSB'de ise sosyal/duygusal etkileşimde ve iletişimde bozulma, sınırlı/tekrarlayıcı davranış örüntüleri görülmektedir.[9] Heterojen bir bozukluk olan OSB'nin belirti ve bulguları pek çok psikiyatrik hastalık ile örtüşebilir.[10] OSB'nin toplumdaki yaygınlığına yönelik pek çok çalışma bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar hem çocuklarda hem de erişkinlerde prevalansının %1'den fazla olduğunu bildirmektedir. Erkeklerde kızlara göre 4 kat daha sık görülmektedir.[9] Etiyolojisine yönelik araştırmalar, seks steroidleri ile ilişkili genler ve testosteron metabolizmasında rol oynayan polimorfizmlerle otizm arasındaki ilişkiye işaret etmektedir.[11–13] PKOS'lu kadınların çocuklarında yapılan

çalışmalar prenatal androjen düzeyi yüksekliğiyle otistik fenotipin ilişkili olduğuna işaret etmektedir.[14–16] Prenatal androjen düzeyindeki değişim, beyinde kalıcı gelişimsel değişikliklere yol açmaktadır[17]. Yüksek seviyelerde serbest testosteronun kadınlarda otizmle ilişkili olduğu ve OSB'li kadınlarda PKOS dahil olmak üzere androjene bağlı durumların sağlıklı kontrollere göre daha sık görüldüğüne dair kanıtlar da vardır.[15,18] PKOS'lu kadınların OSB'li çocuk sahibi olma olasılığının yanında PKOS'lu kadınların kendilerine de OSB tanısı konma olasılığının arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[19] Örneğin bir vaka-kontrol çalışmasında PKOS'lu kadınlara uygulanan Otizm Spektrum Anketi (OSA) uygulanmış ve PKOS'lu kadınlarda otistik özelliklerin kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.[15]

Etiyolojisi halen tam aydınlatılamamış bir sendrom olan PKOS çeşitli genetik, metabolik, endokrin ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır. Prenatal dönemde androjene maruziyetin de PKOS gelişiminde rol oynayan etmenlerden biri olduğuna işaret eden araştırmalar bulunmaktadır.[20] Prenatal dönemde androjen maruziyeti nörogelişimsel bozukluklardan DEHB ve OSB'nin patogenezinde de vurgulanmaktadır. Öte yandan PKOS'lu kadınlarda depresyon, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, şizofreni ve yeme bozukluğunun sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.[21] Nörogelişimsel bozukluklar çoğunlukla PKOS'lu kadınların çocuklarında araştırılmış olup PKOS'lu kadınlarda nörogelişimsel bozukluklara yönelik yeterli düzeyde kanıt sunan çalışmalar güncel yazında bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı PKOS tanılı kadınlarda nörogelişimsel bozukluklardan DEHB'nin, otistik özelliklerin ve zihin kuramı becerilerinin kontrollere göre farklılık sergileyip sergilemediklerinin araştırılmasıdır. Ayrıca bu özelliklerin nörogelişimsel bozukluklarda önemli bir etiyolojik açıklama olan androjen maruziyetini yordayan değişkenlerle ilişkisi incelenmiştir.

Buna göre çalışmanın temel hipotezleri; *i)* DEHB tanısı ve belirtilerinin, *ii)* otistik özelliklerin PKOS grubunda daha fazla olduğu; *iii)* PKOS'lu kadınlarda prenatal androjen maruziyeti göstergesi 2D / 4D oranının düşük, hirsutizm skorunun daha fazla olduğu; *iv)* hali hazırda androjen maruziyeti fazla olanlarda DEHB ve otistik belirtilerin daha fazla, zihin kuramı becerilerinin ise daha bozuk olduğudur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLAR

Nörogelişimsel bozukluklar, gelişimsel dönem ile başlayan ve tipik olarak gelişimin başlarında yani okul öncesi dönemde önce ortaya çıkan; kişisel, sosyal, akademik veya mesleki işlevsellikte bozulmalara neden olan gelişimsel eksikliklerle karakterize bir grup bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabının (DSM) 5. baskısındaki sınıflandırmaya göre bu bozukluk grubunu, OSB, DEHB, zihinsel yetersizlik, iletişim bozuklukları, özgül öğrenme bozuklukları, tik ve motor bozukluklar oluşturmaktadır. Sınıflandırmadan anlaşılacağı üzere gelişimsel sorunun düzeyi çok farklı boyutlarda olabilir, örneğin sadece yürütücü işlevlerde özgül bazı kısıtlılıklarla sınırlı kalabilir ya da bazı durumlarda sosyal beceriler veya zekâda belirgin bozulma oluşturacak kadar ciddi düzeyde de olabilir.[9]

Nörogelişimsel bozukluklarda görülen bilişsel veya motor işlev bozuklukları sabit bir seyir göstermekle birlikte yaş ilerledikçe azalma eğilimindedir.[22] Ayrıca bu bozukluklar sıklıkla birlikte görülmektedir.

2.1.1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Çocukluk döneminde başlayan, dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtilerinden biri veya her ikisinin bulunduğu nörogelişimsel bir sendromdur.[9] DEHB'nin hem etiyoloji hem klinik bulguları oldukça heterojendir. Çocukluk çağında başlayan bulgular çoğunlukla erişkinlik döneminde de devam etmekte ve bireylerin işlevselliğini önemli ölçüde etkilemektedir.[23]

2.1.1.1. Tarihçe

Temel belirtilerinin ilk olarak İngiliz çocuk doktoru George Frederick Still tarafından bir olgu serisinde tanımlandığı bilgisi genel olarak kabul edilmekle birlikte yazında ilk olarak 1798'de İskoç doktor Crichton'nun DEHB'nin dikkat eksikliğine benzer bir tabloyu tanımladığına dair bilgi de bulunmaktadır. 1922'de ensefalit salgını

sonrasında ensefalit geçiren çocuklarda davranış sorunları ve hareketlilik gözlenmiştir. DEHB'ye benzeyen 'ensefalit sonrası davranış bozukları' olarak adlandırılan bu tablo ile davranış bozuklukları ve beyin hasarı arasında bir ilişki olabileceğine dair görüşler ortaya konmuştur.[24] Doktor Charles Bradley, 1937 yılında bir amfetamin türevi olan benzedrini, ensefalit sonrasında beyindeki yapısal sorunları incelemek amacıyla yaptığı pnömoensefalografilerde gelişen baş ağrılarını azaltmak amacıyla çocuklarda kullanmıştır. Daha sonra ilacın baş ağrısına etkisi olmadığı; ancak çocuklarda yıkıcı davranışları azaltıp akademik performansı ise arttırdığı tespit edilmiştir.[25,26]

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 1952 yılında yayımladığı DSM'nin ilk baskısında sadece aşırı hareketliliğin vurgulandığı "Minimal Beyin Hasarı" tablosu yer almıştır. DSM'nin 1968'de yayınlanan ikinci baskısında ise ilk kez DEHB belirtilerinin net olarak tanımlandığı "Hiperkinetik Dürtü Bozukluğu" sınıflandırmaya eklenmiştir. 1980 yılında yayımlanan DSM-III'te sendrom "Dikkat Eksikliği Bozukluğu" adı ile aşırı hareketliliğin eşlik ettiği ya da etmediği iki ayrı alt tip olarak tanımlanmıştır. İlk kez günümüzde kullanılan "Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu" adı ile 1987'de DSM-III'ün gözden geçirilmiş baskısında tanı sistemine girmiştir. DEHB tanı ölçütleri 1994 yılında yayınlanan DSM-IV'te daha ayrıntılandırılmış ve tablo dikkat eksikliği, aşırı hareketli / dürtüsel ve bileşik olmak üzere üç alt tipe ayrılmış, 2000 yılında yayınlanan DSM-IV-TR'de ise aynı tanı ölçütleri ve isimle sınıflandırılmıştır[24]. DEHB'nin tanı ölçütlerinde DSM-5'te (2013) bazı değişiklikler yapılmış ve nörogelişimsel bozukluklar kategorisine alınmıştır.[9]

2.1.1.2. Epidemiyoloji

DEHB'nin yaygınlığıyla ilgili yayınların bulguları seçilen örneklemin yaş aralığı ve yöntemsel farklılıklara göre değişkenlik göstermektedir. Dünya çapında yaygınlığını değerlendiren bir meta analiz çalışmasında yaygınlık oranı çocuk ve ergenlerde %5.9 - 7.1 aralığında, genç erişkinler için ise %5 olarak bildirilmiştir.[1] DSM-5'te ise toplumdaki yaygınlığı çocuklarda %5 erişkinlerde ise %2.5 oranında olduğu belirtilmiştir[9]. Ülkemizde okul çağında DEHB yaygınlığını inceleyen bir araştırmada ise oran %8 olarak olarak bildirilmiştir[27]. Yaygınlığı yaş ile birlikte azalmakla birlikte çocukluktaki DEHB bulguları %50-65 oranında erişkinlikte de devam etmektedir.[2,3]

DEHB hem klinik hem de toplum tabanlı örneklemlerde yapılan çalışmalarda erkeklerde daha sık görülmektedir. Çocukluk döneminde erkek/kız oranı toplum tabanlı örneklemde 3/1, klinik tabanlı örneklemde ise 10/1'dir.[28] Erişkin dönemde bu oran azalmakla birlikte yapılan bir meta analizde 19 yaş üstündeki erişkinlerde bu oranın 1,6/1 olduğu bildirilmiştir.[1]

2.1.1.3. Tanı Ölçütleri

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre DEHB tanısı için dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik dürtüsellik belirtilerinden 6 tanesinin en az 6 aydır bulunması ve bozukluğun 7 yaşından önce başlaması gerekmektedir. DSM-IV-TR'ye göre tanı ölçütleri Tablo 2.1.' de gösterilmiştir.[29]

2013 yılında yayınlanan DSM-5'te tanı ölçütlerinde bazı değişiklikler yapılmıştır. DEHB tanısı Nörogelişimsel Bozukluklar kategorisinde yer almış ve erişkinler için tanı ölçütleri belirlenmiştir. Erişkinlerde DEHB tanısı koymak için A tanı ölçütünde tanımlanan dikkatsizlik ya da aşırı hareketlilik dürtüsellik belirtilerinin sayısı 6'dan 5'e düşürülmüş, B tanı ölçütündeki "semptomların başlangıç yaşı" için üst sınır 7'den 12'ye yükseltilmiştir. D tanı ölçütündeki "klinik açıdan belirgin bozukluk" ifadesi yerine "azalmış sosyal, akademik ve mesleki işlevsellik düzeyi" ifadesi getirilmiştir[9].

Tablo 2. 1. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu DSM-IV-TR Tanı Ölçütleri

A. Aşağıdakilerden (1) veya (2) vardır:

1. Aşağıda dikkatsizlik belirtilerinden altısı (ya da fazlası) en az 6 ay süreyle uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine aykırı bir derecede sürmüştür:

Dikkatsizlik:

a. Çoğu zaman dikkatini ayrıntılara veremez ya da okul ödevlerinde, işlerinde ya da diğer etkinliklerinde dikkatsizce hatalar yapar.
b. Çoğu zaman üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı etkinliklerde dikkati dağılır.
c. Doğrudan kendisiyle konuşulduğunda çoğu zaman dinlemiyormuş gibi görünür.
d. Çoğu zaman yönergeleri izleyemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da iş yerindeki görevleri tamamlayamaz (karşıt olma bozukluğuna ya da yönergeleri anlayamamaya bağlı değildir).
e. Çoğu zaman üzerine aldığı görevleri ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.
f. Çoğu zaman sürekli mental çaba gerektiren görevlerden kaçınır, bunları sevmez ya da bunlarda yer almaya karşı isteksizdir.
g. Çoğu zaman üzerine aldığı görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder.
h. Çoğu zaman dikkati dış uyaranlarla kolaylıkla dağılır.
i. Günlük etkinliklerinde çoğu zaman unutkandır.

1. Aşağıdaki hiperaktivite-impulsivite belirtilerinden altısı (ya da daha fazlası) en az 6 ay süreyle, uyumsuzluk doğurucu ve gelişim düzeyine göre aykırı bir derecede sürmüştür:

Hiperaktivite:

a. Çoğu zaman elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanıp durur.
b. Çoğu zaman sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda oturduğu yerden kalkar.
c. Çoğu zaman uygunsuz olan durumlarda koşuşturup durur ya da tırmanır (ergenlerde ya da erişkinlerde öznel huzursuzluk duyguları ile sınırlı olabilir).
d. Çoğu zaman sakin bir biçimde, boş zamanları geçirme etkinliklerine katılma ya da oyun oynama zorluğu vardır.
e. Çoğu zaman hareket halindedir ya da motor takılmış gibi davranır.
f. Çoğu zaman çok konuşur.

İmpulsivite (dürtüsellik):

a. Çoğu zaman sorulan sorulara tamamlanmadan önce cevap verir.
b. Çoğu zaman sırasını bekleme güçlüğü vardır.
c. Çoğu zaman başkalarının sözünün keser ya da yaptıklarının arasına girer.

B. Bozulmaya yol açmış olan bazı hiperaktif-impulsif belirtiler ya da dikkatsizlik belirtileri 7 yaşından önce de vardır.

C. İki ya da daha fazla ortamda semptomlardan kaynaklanan bir bozulma vardır.

E. Toplumsal, okuldaki ya da mesleki işlevsellikte klinik açıdan belirgin bir bozulma olduğunun açık kanıtları bulunmalıdır.

D. Bu belirtiler sadece bir yaygın gelişimsel bozukluk, şizofreni ya da diğer bir psikotik bozukluğun gidişi sırasında ortaya çıkmamaktadır ve başka bir mental bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

2.1.1.4. Etiyoloji

Etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamış olan DEHB genetik, sosyal ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan heterojen bir bozukluktur.[30] Kalıtılabilirlik oranı yüksek olan DEHB'de pek çok çevresel etken ve gen-çevre etkileşimi etiyolojide rol oynamaktadır. Bu açıdan DEHB klinik özellikleri gibi etiyolojisi açısından da oldukça heterojen bir tablodur.[23]

DEHB tanılı kişilerin birinci derece yakınlarına DEHB tanısı konma ihtimali genel nüfusa göre 5-10 kat yüksektir.[31,32] İkiz çalışmaları sonucunda kalıtılabilirliğin %70-80 aralığında olduğu bildirilmiştir. Bozukluk hem genetik etmenler hem de çocukluktan erişkinliğe kadar farklı gelişim aşamalarında maruz kalınan bazı çevresel etmenler sonucunda ortaya çıkmaktadır. Aile ve ikiz çalışmaları ayrıca DEHB ile birlikte davranış bozuklukları, OSB, duygudurum bozukluğu gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukların da ortak genetik etkenleri paylaştığını göstermektedir.[33]

DEHB'nin moleküler genetik çalışmalarında üzerinde en çok üzerinde durulan genler dopamin reseptör genleri (DRD2, DRD3, DRD4, DRD5), dopamin taşıyıcı proteini kodlayan gen, dopamin beta hidroksilaz geni, tirozin hidroksilaz geni, serotonin 2A ve 1B reseptör genleri, serotonin taşıyıcısı gen, noradrenalin taşıyıcısı gen, alfa-2A ve 2C adrenerjik reseptör genleri, katekol-o-metil transferaz geni, monoamino oksidaz A geni, kolinerjik yolak nikotinik asetilkolin reseptör 4 geni ve sinir sistemi gelişiminde etken olan sinaptozomal ilişkili protein 25 genidir.[23,33,34] Bunlar içinde DRD4 ve dopamin taşıyıcı proteini kodlayan gen üzerinde en çok araştırma yapılan genlerdir.[35]

Anneye bağlı etmenler, prenatal ve postnatal dönemde maruz kalınan toksinler, gebelik ve doğum komplikasyonları, travmatik beyin hasarı ve diğer dış etkenler DEHB için çevresel risk etmenleridir. Prenatal dönemde alkol, kokain ve eroin, prenatal ve postnatal sigara, kurşun ve pestisit maruziyeti DEHB ile ilişkili bulunmuştur.[23] Tüm bu etmenleri inceleyen bir derleme özellikle prenatal dönemde sigara ve alkol, postnatal dönemde ise kurşun maruziyetiyle ilgili güçlü kanıtlar sunmaktadır.[36] Maternal stres, düşük doğum ağırlığı ve prematürite de DEHB için önemli risk etmenlerindendir.[23] Düşük doğum ağırlığı ve prematürite, özellikle dikkatsizlik alt tipi ile ilişkili bulunmuştur.[37] Maternal tirod hormon düşüklüğü ve

immun sistem hastalıklarının da DEHB riskini önemli derecede arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur.[38,39] Doğumdan sonra oluşan travmatik beyin hasarı bir diğer risk etmenidir.[40] Ebeveyn çocuk ilişkisindeki çatışmalar, çocuğun ihmali ve yoksunluğu, aile içi sorunlar ve gelir düzeyinin düşük olması gibi çoklu psikososyal etmenler de DEHB ile ilişkili bulunmuştur.[41] Ancak bu durumların DEHB'nin etiyolojinde rol oynamaktan çok DEHB sonucu gelişmiş olabileceği de iddia edilmektedir ve neden-sonuç ilişkisinin kurulabilmesi için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.[23]

Erkeklerde kızlara oranla DEHB daha sık görülmekte ve yaşla beraber bulguların bir kısmı da değişmektedir. Etkinliği yaş ve cinsiyetle yakından ilişkili olan nöroendokrin sistemin, gelişmekte olan nöral ağları ve davranışsal sistemleri etkileyebileceği ve böylece DEHB patogenezinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.[43,44]

2.1.1.5. Nörogörüntüleme

Görüntüleme araçlarının gelişmesi ile birlikte DEHB'si olan çocuk ve yetişkinlerde yapısal ve işlevsel anormallikler olduğu gösterilmiştir. Anormalliklerin görüldüğü beyin bölgeleri, frontal ve pariyetal korteks, bazal gangliyonlar, serebellum, hipokampus ve korpus kallozumdur.[45] DEHB ile ilgili yapısal beyin görüntüleme çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre kortikal incelme ve total beyin hacminde %3-5 azalma olduğu gösterilmiştir. Sağ hemisfer ve prefrontal bölgede daha belirgin bir azalma gözlenmekle birlikte aslında tüm beyinde genel bir etkilenme söz konusudur.[46,47] Genel nüfusta sağlıklı erişkinlerde yapılan bir araştırma ise DEHB belirtileri ile total beyin hacmi arasında ters yönlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.[48] Bir meta analizde sağ globus pallidus, sağ putamen, kaudat nükleus ve serebellum hacminde de azalma olduğu bildirilmiştir.[49] Akson yapılarının incelenmesi ile aynı zamanda bölgeler arasındaki bağlantıların da bozuk olduğu gösterilmiştir.[50]

Yaşla beraber aşırı hareketlilik ve dürtüsellik belirtileri azalırken , erişkinlerde dikkat eksikliği ve organizasyon bozukluğu ön plana çıkmaktadır.[51] DEHB bulguları serebral korteks olgunlaşmasının gecikmesi ile de ilişkili bulunmuştur. Gecikme yürütücü işlevler, dikkat ve motor planlama için önemli olan prefrontal bölgede en

belirgindir.[52] Yaşla bulgularda bazı değişiklikler olmakla birlikte çoğu olguda beyin normal gelişimsel olgunluğa ulaşamamaktadır.[33]

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), pariyetal korteks ve ventromediyal prefrontal korteks (VMPFK) DEHB'deki önemli kortikal bölgelerdir. DLPFK çalışma belleği, VMPFK karmaşık karar verme ve stratejik planlama, pariyetal korteks ise dikkati yönlendirme ile ilişkili bölgelerdir. DEHB patofizyolojisinde yer alan subkortikal yapılar olan ventral ve dorsal anterior singulat korteks (ASK) ise yürütücü işlevlerin duygusal ve bilişsel bileşenlerini düzenler. Bunlar bazal gangliyonlar (nukleus akumbens, kaudat ve putamen) ile birlikte frontostriyatal devreyi oluşturur. Nörogörüntüleme çalışmaları, DEHB'li olgularda amigdala ve serebelluma uzanan bu yapıların tamamında yapısal ve işlevsel bozukluklar olduğuna işaret etmektedir. DEHB'de beyinin nörotransmiter sistemlerinde de bazı bozukluklar saptanmıştır. Dopaminerjik sistem, motor yanıtların başlatılması ve planlanmasında, aktivasyonunda, anahtarlamada, yenilik arayışında ve ödül sisteminde önemli bir rol oynar. Noradrenerjik sistem ise uyarıların modülasyonu ve bilişsel süreçlerde önemlidir. DEHB'li olgularda yürütücü planlama, hedefe yönelik davranma, uygunsuz yanıtların ketlenmesi, çalışma belleği ve adaptasyon gibi yürütücü işlevler ve kortikoserebellar ağlar da etkilenmiştir. VMPFK, orbitofrontal korteks (OFK) ve ventral striyatum, talamus, amigdala ve substantia nigra ödül beklentisi ve yanıtıyla ilişkili bölgeler olup DEHB'de bu bölgelerde de yapısal ve işlevsel bozuklular mevcuttur.[33]

2.1.2. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sosyal iletişimde bozulma ve tekrarlayıcı, sınırlı, basmakalıp davranış ve ilgiler ile karakterize, hafiften ciddiye çok farklı belirti düzeylerinde seyreden nörogelişimsel bir bozukluktur[9]. OSB etiyolojisinde en önemli etmen kalıtım olmakla birlikte perinatal etmenler, nörokimyasal, nörobiyolojik, immünolojik etmenler de araştırılmaktadır.[53]

2.1.2.1. Tarihçe

Leo Kanner, 1943 yılında takip ettiği 11 olguyu sunduğu makalesinde erken "infantil otizm" kavramını tanımlamıştır. Kanner'in olguları, 1980 yılında yayınlanan DSM-III'e kadar "çocukluk şizofrenisi" (infantil psikoz) olarak sınıflandırılmıştır. DSM-III ile birlikte çocukluk başlangıçlı şizofreniden ayrılan infantil otizm, Yaygın Gelişimsel Bozukluk adı ile ayrı bir tanısal grupta yer almıştır. DSM-IV'te Otistik Bozukluk, Rett Sendromu, Çocukluk Çağı Dezintegratif Bozukluğu, Asperger Bozukluğu ve Başka Türlü Adlandırılamayan Yaygın Gelişimsel Bozukluk tanıları Yaygın Gelişimsel Bozukluk başlığı altında tanımlanmıştır. DSM-5'te Rett sendromu bu gruptan çıkarılmış ve Yaygın Gelişimsel Bozukluk terimi OSB terimi ile değiştirilip bu tanılar ortak bir çatı altında toplanmıştır.[9,54]

2.1.2.2. Epidemiyoloji

Genel toplumda OSB'nin yaygınlığı kullanılan tanı ölçütleri ve örneklem farklılıkları nedeniyle oldukça değişkendir. Başlarda nadir bir tablo olduğu düşünülürken artık çok daha yaygın bir tablo olduğu kabul edilmektedir. DSM-5'te toplumdaki prevalansının yaklaşık %1 olduğu ve yaygınlığın çocuk ve erişkinlerde benzer olduğu belirtilmektedir.[9,53] Yapılan güncel araştırmalar mevcut yaygınlığın gelişmiş ülkelerde en az %1,5 olduğunu bildirmektedir.[55] Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir, erkek/kadın oranı ile ilgili pek çok farklı yayın mevcut olup bu değer 2/1 ve 5/1 arasında değişmektedir.[56–58]

2.1.2.3. Tanı Ölçütleri

Otistik bozukluk tanısı için DSM-IV'te toplamda 3 alanda (toplumsal etkileşim alanında en az iki, iletişim becerileri alanında en az bir, tekrarlayıcı davranışlar ve kısıtlı ilgi alanında ise en az bir olmak üzere) belirtinin olması ve belirtilerin 3 yaşından önce başlaması gerekmektedir. DSM-5'te OSB tanısı için belirtilerin olduğu alanların sayısı üçten ikiye indirilmiştir. Belirtiler erken gelişim evresinde başlamış olmakla birlikte öğrenilen yöntemlerle maskelenebileceği de tanı ölçütlerinde belirtilmiştir.[9]

2.1.2.4. Etiyoloji

Etiyolojiye yönelik yapılan genetik, nörokimyasal, nöroendokrin, nöroimmunolojik ve nöroanatomik çalışmalar sonucunda tek bir etiyolojik etmenin olmadığı anlaşılmıştır. OSB kalıtım etkisinin en fazla olduğu psikiyatrik bozukluklardan olmasına rağmen genetik aktarım biçimi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca bu genetik yüke çevresel etmenlerin etkisi ile hastalanma riski artmaktadır.[53]

OSB etiyolojisinde genetik etkinin rolü ikiz ve aile çalışmaları tarafından güçlü bir şekilde desteklenmektedir ve kalıtılabilirlik % 50 ila % 95 arasındadır.[55] OSB etiyolojisinde etkisi olduğu bilinen bazı genler, nöronlardaki sinaptik homeostazisle ilişkili genlerdir. Bu genlerdeki işlevsel bozukluk nöronal sinyalleri bozar, bunun sonucunda özellikle fronto-temporo-limbik sistemdeki bağlantılarda bozukluklar ortaya çıkmaktadır.[53,59,60]

Anne (≥40 yaş) ve baba yaşının (≥50 yaş) ileri olması birçok çalışmada OSB riskiyle ilişkilendirilmiştir.[55] İki gebelik arasında 24 aydan daha kısa aralığın olması[61], annedeki metabolik durumlar, kilo alımı ve hipertansiyon, maternal enfeksiyonlar, ailede otoimmün hastalıklar da OSB ile ilişkili bulunmuştur.[55,62] Preterm doğum (<32 hafta), düşük doğum ağırlığı (<1500 gram), gebelik haftasına göre düşük ya da yüksek persentilde olmak da risk artışı ile ilişkilendirilmiştir.[63,64]

Cinsiyet dağılımı konusunda farklı bulgular olmakla birlikte OSB 2/1 ve 5/1 arasında değişen oranlarla erkeklerde daha sık görülmektedir.[56–58] Otizm ve diğer nörogelişimsel bozuklukların erkeklerde daha sık görülmesine yönelik yapılan biyolojik temelli son çalışmalarda, kadınlarda daha yüksek bir genetik yük veya koruma sağlayan cinsiyete özgü gen mutasyonları, epigenetik değişikliklerin üzerinde durulmaktadır. Tartışılan bir diğer mekanizma ise cinsiyet kromozomu ve cinsiyet hormonu ile ilişkidir. Cinsiyet hormonlarının etiyolojideki rolünü araştıran Baron Cohen ve arkadaşları, aşırı erkek beyni kuramını *(the extreme male brain theory)* ileri sürmüştür. Bu kurama göre OSB'nin fetal dönemde androjen maruziyeti ile ilişkili olduğu, bu nedenle de erkeklerde daha sık görüldüğü öne sürülmüştür. Fetal dönemde androjen maruziyetinin göz teması, empati, sistematize etme, detaylara takılma,

kelime gelişimi ve otistik özelliklerle ilişkili olabileceği bazı araştırmalarla gösterilmiştir.[65,66]

2.1.2.5. Nörogörüntüleme

OSB'de beyin görüntüleme çalışmalarının sonuçları halen çelişkilidir. Ancak görsel alanlar, prefrontal korteks (PFK), subkortikal alanlar ve bilgiyi entegre etmede önemli olan temporopariyetal işlevler ve superior temporal sulkus gibi özellikle beyinde sosyal işlevlerle ilgili bölgeler OSB'nin nöronal mekanizması hakkında fikir vermektedir.[67]

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmalarına göre OSB'li çocukların beyin hacmi akranlarına göre daha fazladır. Ancak beyin hacmindeki bu fark, büyüme eğrilerinin kesiştiği 6-8 yaş civarında kaybolmaktadır. Beynin olgunlaşması da OSB'de atipiktir, erken yaşta aşırı büyüme dönemini takiben büyüme durur ve ileri yaşlarda ise beyin hacminde bir azalma olmaktadır.[68] Ayrıca OSB'de görülen normalden farklı bu nörogelişimsel süreç, beynin farklı bölgelerinde de farklı şekilde seyretmektedir.[69]

Yetişkin OSB'lerde temel olarak beyinde sosyal biliş ve emosyonla ilgili bölgelerde nöroanatomik anormallikler görülür.[70,71] Emosyon ile ilişkili bölgeler, amigdala, nukleus akumbens ve hipotalamus dahil olmak üzere subkortikal bölgeler ve OFK, ASK ve mediak PFK gibi kortikal bölgelerdir. Ek olarak, OSB nöroanatomisinde hipokampus, anterior temporal lob, superior temporal sulkus, somatosensoriyel korteks ve posterior singulat korteks (PSK) gibi genişletilmiş limbik ağ bölgeleri de yer alır. Bu beyin bölgelerinden bazıları, aynı zamanda temporopariyetal bileşkeyi, inferior frontal girusu, intrapariyetal sulkusu ve anterior insulayı içeren sosyal beynin *(social brain)* bir parçasıdır.[72] Sonuç olarak, bahsi geçen bu bölgelerdeki anatomik anormallikler OSB'de gözlenen sosyal etkileşim ve iletişimdeki eksikliklerle ilişkilendirilmiştir.[68] Bu bölgeler aynı zamanda OSB'lilerde bozuk olduğu bilinen zihin kuramı *(Theory of Mind),* yüz işleme, empati gibi sosyal bilişsel işlevlerde de görev almaktadır.[71]

2.1.2.6. Eşik Altı Otistik Belirtiler

Eşik altı otistik belirtiler, OSB'de gözlenen sosyal etkileşim ve iletişim sorunları ile kısıtlı ve tekrarlayıcı ilgi alanlarındaki belirtilerin subklinik düzeyde olduğu bir tabloyu ifade etmektedir. Özellikle OSB'li bireylerin yakın akrabalarında bilişsel, dil, öğrenme ve davranışsal alanlardaki hafif sorunların ve bazı kişilik özelliklerinin gözlenmesi üzerine Geniş Otizm Fenotipi kavramı geliştirilmiştir. Ancak son zamanlarda otistik özellikleri değerlendirmeye yönelik araçların artışı ile bu özelliklerin sadece OSB'li bireylerin akrabalarında değil, genel toplumda da gözlendiği gösterilmiştir.[73]

Otistik özellikleri değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçeklerden biri Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan Otizm Spektrum Anketi'dir (OSA).[74] OSA, normal zekaya sahip yetişkinler arasında otistik özellikleri tanımlamak için geliştirilmiş bir öz bildirim ölçeğidir. Pek çok araştırma OSA'yı hem OSB'li bireylerin akrabalarında hem de genel nüfusta otistik özellikleri değerlendirmek için kullanmıştır. Bu araştırmalar, OSB'li çocukların ebeveynlerinin, OSB'li çocuğu olmayan ebeveynlere göre OSA'dan daha yüksek puan aldığını ve ayrıca OSA ile ölçülen otistik özelliklerin genel nüfusta normal dağılım gösterdiğini göstermiştir.[75,76]

2.1.2.7. Zihin Kuramı

Zihin kuramı *(Theory of Mind)* kişinin, kendisinin veya diğerlerinin zihinsel durumlarını anlayıp tanımlayabilmesi ve bu tür bilgileri çıkarımlar yapmak ve davranışları tahmin etmek için kullanma yetisini tanımlamaktadır.[77] Zihin kuramına yönelik araştırmalar özellikle OSB'li bireylerde yapılmış ve bu bireylerde zihin kuramı yetisinde bozukluklar olduğu bulunmuştur. Zihin kuramının iki alt tipi vardır. "Sosyal algısal zihin kuramı", yüz ifadesi, ses tonu gibi doğrudan gözlem ile karşıdakinin zihinsel sürecini anlamayı ifade ederken, "sosyal bilişsel zihin kuramı" ise diğerlerinin davranışlarına bakarak geçmişten getirilen bilgilerin kullanılması ile o kişinin zihinsel durumunu anlamayı tanımlar.[78]

Nörogörüntüleme çalışmaları sonucunda zihin kuramı ile ilişkili olduğu bulunan alanlar; medial PFK, ASK, PSK, prekuneus, superior temporal sulkus, inferior frontal girus ve iki taraflı temporo-pariyetal bileşkedir.[79] Zihin kuramını

değerlendirmek için kullanılan farklı görevler ve yöntemler nedeniyle pek çok farklı bilgi olmakla birlikte en ilişkili olduğu beyin bölgeleri medial PFK ve bilateral temporo-pariyetal bileşkedir.[80]

Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT), sosyal algısal zihin kuramı yetisini ölçmek üzerine geliştirilmiş, göz ifadelerinden duygu çıkarımına dayanan bir testtir. Nörogörüntüleme çalışmalarında ise GZOT sırasında superior temporal sulkus ve inferior frontal girusun etkinleştiği gösterilmiştir.[81,82] GZOT, bu güne kadar OSB, sınırda kişilik bozukluğu, travmatik beyin hasarı, Parkinson Hastalığı, psikoz gibi pek çok durumda zihin kuramı bozukluklarını tespit etmek için kullanılmıştır.[79] Örneğin OSB'li bireyler ve sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, OSB grubunun kontrollere göre daha düşük performans gösterdiği ve tipik bir cinsiyet farkı olduğu, kadınların erkeklerden daha iyi performans sergilediği tespit edilmiştir.[77]

2.2. ANDROJENLER VE BEYİN

Hormonlar, metabolizmanın düzenlenmesi, bağışıklık sisteminin aktivasyonu ve duygudurumun düzenlenmesine kadar neredeyse tüm fizyolojik süreçlerde yer almaktadır. Bunun yanında üreme, büyüme ve gelişme süreçlerinde de oldukça önemli role sahiptirler. Hormonların, beynin gelişimi üzerinde de etkileri mevuttur ve bu etki hormona maruz kalınan dönem ile ilişkilidir. Bu nedenle, organizasyonel ve aktivasyonel olmak üzere iki tür hormonal etki olduğu düşünülmektedir.[83] Organizasyonel etkiler nöral yapıda erken fetal gelişimde (genellikle prenatal veya perinatal dönemde) ortaya çıkan, kalıcı değişikler olarak kabul edilir. Aktivasyonel etkiler ise ilgili hormon hedef dokuda mevcut olduğunda ortaya çıkan kısa vadeli ve mevcut hormonun düzeyine bağlı etkilerdir.[6] Özellikle embriyonik dönem santral sinir sisteminin seks steroidlerine karşı çok duyarlı olduğu bir dönemdir, bu nedenle organizasyonel etkilerin bu kritik dönemde maksimum olduğu düşünülmektedir.[84] Ancak hayvan çalışmaları, ergenlik döneminde artan ya da yaşlanma ile azalan seks hormon düzeylerinin de beynin yapısını etkileyebildiğini göstermiştir.[85]

Cinsiyet hormonları, hem vücut hem de beyin yapılarının cinsiyete göre farklılaşmasında ve cinsiyete özgü üreme davranışlarının gelişiminde önemli bir rol

oynamaktadır.[83,86] Hayvan araştırmaları, beynin cinsiyete göre farklılaşması için kritik dönemin, serum testosteron düzeylerinin cinsiyetler arasındaki farkının en belirgin olduğu erken fetal dönem olduğuna işaret etmektedir.[87] İnsan çalışmaları, erkeklerde 8. ve 24. hafta arasında fetal testosteron düzeylerinde bir artış olduğunu, 16. haftada ise pik yaptığını göstermiştir. Bu dönemde, erkek fetüsler kızlardan 2,5 kat daha fazla tetosteron üretir. Sonuç olarak, fetal androjenlerin beyin gelişimi üzerindeki en önemli etkilerinin bu pencere döneminde ortaya çıktığı düşünülmektedir.[83,88]

MRG çalışmalarında kadın beyninin erkeklere kıyasla daha küçük olduğu, kortikal gri cevherin daha fazla olduğu; erkeklerde ise beyin omurilik sıvı hacmi ve beyaz cevherin daha fazla olduğu gösterilmiştir.[89] Bazı kortikal ve subkortikal bölgeler cinsiyete göre dimorfik olarak tanımlanmaktadır. Örneğin, kadınlarda Broca ve Wernicke gibi dil ile ilgili alanlar, sağ hemisfer, pariyetal ve temporal asosiasyon alanları, DLPFK, OFK, superior frontal bölge, lingual girus, sağ inferior pariyetal korteks ve ASK hacmi daha fazladır. Erkekler ise medial PFK, amigdala, hipotalamus, medial temporal lob, parasingulat girus ve serebellum daha büyüktür[90].

Beyin bölgeleri arasındaki işlevsel ve yapısal bağlantılardaki anormallikler, nöropsikiyatrik bozuklukların altında yatan önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul görmektedir. Ancak bu bağlantıların gelişimine katkıda bulunan nörobiyolojik mekanizmalar halen tam olarak anlaşılamamıştır. Seks hormonları için beyin önemli bir hedef olmakla birlikte bahsi geçen nörobiyolojik mekanizmaların altında bu hormonların da etkisi olabileceği de araştırmalarda vurgulanmaktadır. Örneğin hayvan çalışmalarında seks hormonlarının nöral büyümeyi, sinaps sayısını, dendritik dallanmayı ve miyelinizasyonu uyarabildiği gösterilmiş, beyin gelişiminde ve plastisitesinde rol alan önemli bir trofik faktör olduğu ifade edilmiştir.[91,92]

Spesifik olarak östrojen ve progesteron hem kortiko-kortikal hem de subkortiko-kortikal işlevsel bağlantıyı artırabilirken; androjenler subkortiko-kortikal işlevsel bağlantıyı azaltmakta ve subkortikal beyin alanları arasındaki işlevsel bağlantıyı ise arttırabilmektedir.[93] Bu hormonların, psikiyatrik bozukluklardaki cinsiyet farklılıkları üzerinde de etkisi olduğu bilinmektedir, örneğin nörogelişimsel bozukluklardan DEHB ve OSB erkeklerde daha sık görülürken[94], anksiyete bozukluklukları ise kadınlarda daha sık görülmektedir.[95] Bu nedenle, normal beyin

gelişimi veya nörobiyolojik hastalıkların olası mekanizmalarını araştırırken, seks steroidlerinin etkisi göz ardı edilmemelidir.[93]

2.2.1. Androjen Maruziyeti ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

DEHB'nin erkeklerde daha sık görülmesinin yanında kız ve erkeklerde klinik bulguların farklı olması nedeniyle DEHB etiyolojine yönelik yapılan çalışmalarda prenatal androjen maruziyetiyle nöronal bağlantılarda değişiklikler olduğu gösterilmiştir.[83] Prenatal androjen, DEHB etiyolojisinde önemli olan somatosensoriyel ve görsel korteksten frontal kortekse olan bağlantılar ile amigdalanın bağlantılarını etkilemektedir.[96] Körner ve arkadaşları tarafından yapılan prenatal androjenin etkilerini araştırmaya yönelik yakın tarihli bir çalışmada fetal dönemde amniyotik sıvıda testosteron düzeyinin yüksek olmasının, ileride erkeklerde kızlardan daha fazla dikkat sorunu, aşırı hareketlilik ve hazzı ertelemede zorluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[97] Prenatal androjen düzeyini belirleme amacıyla kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerden biri de 2. parmak uzunluğunun (2D) 4. parmak uzunluğuna (4D) oranıdır (2D/4D). Bu oranın, gebeliğin ikinci trimesterindeki androjen maruziyetini yansıttığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda erkeklerde kadınlara göre bu oranın daha düşük olduğu gösterilmiştir.[98] Düşük yani daha erkeksi 2D/4D oranına sahip bireylerin daha belirgin DEHB belirtileri ve davranış sorunları sergilediklerini ileri süren çalışmalar olduğu gibi[99–101], 2D/4D oranı ile ilişki bulamayan çalışmalar da mevcuttur.[102,103] PKOS'lu kadınların çocuklarında da prenatal androjen maruziyeti olduğu düşünülerek yapılan geniş çaplı bir retrospektif kohort çalışmasında bu kadınların çocuklarında DEHB riskinin arttığı tespit edilmiştir.[7]

Androjen düzeyi ile klinik belirtilerin ilişkisini inceleyen bir çalışmada saldırgan eğilimleri olan çocuklarda tükrük ve plazma testosteron düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.[104] Dorn ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise tükrükteki testosteron düzeyi ile davranım sorunları arasında ilişki saptanmamıştır.[105] Erkeklerde endojen testosteron düzeyinin yüksekliğinde veya kadınlarda ise eksojen testosteron uygulaması sonrası amigdala ile medial PFK

arasındaki bağlantılarda azalma olduğu ve bunun saldırganlık, risk alma, tepkisellikle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[106,107] Yakın tarihli uzunlamasına yapılan, her iki cinsiyetin dahil edildiği başka bir araştırmada ise çocukluktaki testosteron düzeylerinin amigdala ve medial PFK arasındaki bağlantıları etkilediği ve saldırganlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur.[108] Prenatal ve daha sonraki dönemlerde androjen düzeylerinin DEHB ile ilişkisine yönelik bilgiler halen tutarsız olup aydınlatılmaya ihtiyaç olan bir konudur.[4]

2.2.2. Androjen Maruziyeti ile Otistik Özellikler, Zihin Kuramı İlişkisi

Kadınlarda empati becerisi (başkalarının duygu ve düşüncelerini tanıyarak ona uygun yanıtlar verme) daha fazlayken, erkeklerde sistematize etme (mekanik ve kurala uygun sistemleri düzenleme) becerisi daha fazladır. Baron-Cohen'in aşırı erkeksi beyin *(Extreme Male Brain*) teorisine göre OSB'li bireylerin empatide güçlük çektiği, sistematize etmede ise daha iyi oldukları bilinmektedir. Fetal testosteron düzeyleri ile empati arasında negatif bir ilişki vardır.[66,109]

Fetal testosteron düzeyinin öngörücüsü olarak 2D/4D oranının incelendiği bir araştırmada oranın sağlıklı çocuklarda en yüksek, Asperger Sendromlu çocuklarda daha düşük, otizmli çocuklarda ise en düşük olduğu bulunmuş, yani OSB'li çocukların daha çok prenatal androjene maruz kaldığı bildirilmiştir.[110] Aşırı erkeksi beyin teorisini destekleyen bulguların bir kısmı prenatal androjen düzeyinin çok yüksek olduğu bilinen konjenital adrenal hiperplazili (KAH) olgularla yapılan araştırmalardan gelmektedir. KAH'lı kadınların sağlıklılara göre OSA'dan daha yüksek puanlar aldığı ve daha fazla otistik özellikler gösterdiği bildirilmiştir.[111] PKOS'lu kadınların çocuklarında da prenatal testosteron düzeylerinin yüksek olduğu ve otistik özelliklerin daha fazla görüldüğüne dair kanıtlar da mevcuttur.[14,16] Maternal hirsutizm ile çocuklarda OSB görülme arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmada da maternal hirsutizmi olan kadınların çocuklarında OSB riskinin arttığı tespit edilmiştir.[112] Bu bulgular prenatal dönemde androjen maruziyetinin OSB etiyolojisindeki rolünü desteklemektedir.

Plazmada androjen düzeylerinin incelendiği bir araştırmada ise erişkin Asperger sendromlu olgular kontrollerle karşılaştırılmış ve erkekler arasında fark

bulunmazken, Asperger sendromlu kadınlarda serbest testosteron düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Aynı araştırmada testosteron düzeyindeki artışın lüteinize edici hormon (LH) düzeyindeki artışla paralel olduğu bulunmuştur. LH pulsatilitesi hiperandrojenizme yatkınlığın olduğu PKOS'ta da görülmektedir[18]. Bu bulgular OSB'de, PKOS gibi androjenle ilişkili hastalıkların artışmış olduğunu gösteren önceki çalışmalar ile uyumludur.[113]

2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.3.1. Epidemiyoloji ve Tanı Ölçütleri

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınların yaklaşık % 6-20'sini etkilediği tahmin edilen üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin sorundur[114–116]. PKOS oldukça heterojen bir tablo olup bu nedenle tanı ölçütleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. PKOS'a yönelik günümüze kadar farklı tanı ölçütleri yayınlanmıştır;[117]

Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü *(National Institute of Health)* (1990) ölçütleri:

1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Oligo-anovulasyon

Rotterdam ölçütleri (2003): Aşağıdaki üç ölçütten en az ikisinin varlığı gereklidir:

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu (Oligo-anovulasyon)
3. Polikistik over morfolojisi

Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu *(Androgen Excess and PCOS Society)* (2006):

1. Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm
2. Over disfonsiyonu (Oligo-anovulasyon ve / veya polikistik over morfolojisi)

Bu ölçütlere ek olarak, KAH, hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu ve androjen salgılayan tümörler gibi PKOS'la örtüşen belirti ve semptomlara neden olan diğer durumlar dışlanmalıdır. PKOS tanısına yönelik yukarıda ifade edildiği gibi farklı tanı ölçütleri mevcuttur. Ancak Temmuz 2018'de yayınlanmış, uluslararası kanıta dayalı bir kılavuzda tanıda Rotterdam tanı ölçütlerinin kullanılması önerilmektedir.[117]

2.3.2. Etiyoloji

Etiyolojisi henüz tam olarak anlaşılamamış olan PKOS, çeşitli genetik, metabolik, endokrin ve çevresel etmenlerin etkisi ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir sendromdur.[118] PCOS'un etiyolojisine yönelik yıllar içinde birçok teori ortaya atılmıştır.[20]

Ailesel yatkınlığa yönelik görüş uzun yıllardır vardır. Ancak yapılan gen çalışmaları sonuçsuz kalmış ve PKOS'taki kalıtımın %10'u açıklanabilmiştir. Diğer metabolik sendromlara benzer şekilde PKOS etiyolojik açıdan multigenetik bir bozukluktur. Predispozan ve koruyucu genetik varyantlar ve çevresel etmenlerin etkisi ile farklı PKOS fenotipleri ortaya çıkmaktadır. Hamilelik sırasında maternal hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı intrauterin gelişim geriliğine neden olabilmektedir. Metabolik işlevlerin fetal dönemde programlandığı görüşüne göre bu kişiler erişkinlikte insülin direncine yatkındır. Ergenlikte ve erişkinlikte hareketsiz yaşam tarzı ve yanlış beslenme alışkanlığı sonrası hipertansiyon, glukoz intoleransı, adrenal aksta hiperaktivite, hiperandrojenizm veya PKOS gelişebilmektedir.[116]

Santral sinir sistemindeki bir nöroendokrin bozukluk da PKOS tablosuna neden olmaktadır. LH salınımının frekansı ve amplitüdü artarken, folikül stimule edici hormon (FSH) düzeyi düşük kalmaktadır. Bu durum overde androjen üretiminde sorunlara yol açar. Ayrıca, kortizol metabolizmasında ve adrenal androjen üretiminde de değişiklikler olmakta ve overlerde androjen üretimi artmaktadır.[115]

Patogenezi açıklamaya yönelik insan çalışmalarının sonuçları etik sorunlar nedeniyle kısıtlı kalmış olmakla birlikte hayvan modelleri patogenezi anlamaya yönelik oldukça fikir vermektedir. Hayvan çalışmaları, PKOS etiyolojisinde hiperandrojenizmin çok önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda,

prenatal veya erken postnatal yaşamda yüksek düzeyde androjene maruz kalmanın PKOS tablosunu indüklediği gösterilmiştir[119]. Örneğin hamile maymunlar androjene maruz bırakılmış ve dişi yavrularda PKOS benzeri tablo ortaya çıkmıştır.[120,121] İnsanlarda PKOS fenotipine yol açabilecek fetal androjen fazlalığının potansiyel mekanizmaları ve sonuçları halen net olarak bilinmemektedir.[122]

2.3.3. Klinik Bulgular

2.3.3.1. Hiperandrojenizm

Hirsutizm, akne ve androjenik alopesi, hiperandrojenizmin klinik belirtileri ve semptomlarıdır. Klinik açıdan androjen fazlalığının en güvenilir belirteci ise hirsutizmdir[123] ve normalde kadınlarda kıllanmanın olmadığı ya da çok az olduğu androjene bağımlı alanlarda terminal kıl artışı olarak tanımlanır. Hirsutizm, dolaşımda artmış olan androjen ve piloseböz birimde testosteronun dihidrotestosterona dönüşmesi sonucu oluşmaktadır. Piloseböz birimde artan androjen reseptörleri, büyüme faktörleri ve sitokinler de terminal kıl oluşumuna katkıda bulunur.[115,124,125] Genellikle peripubertal dönemde başlar ve ergenlik döneminde yavaş şekilde ilerlemeye devam eder.[116] Klinik çalışmalara göre hirsutizm, PKOS'lu kadınların % 65-75'ini etkiler ve bu normal nüfustan (%0-2) çok daha yüksektir.[126]

Hirsutizm, modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlama sistemine göre değerlendirilir. Bu skorlama sistemine göre dokuz bölge (üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları) terminal kıl artışına göre 0-4 arasında skorlanır ve toplam skor ≥ 8 ise klinik hirsutizm olarak tanımlanır.[127,128]

Hiperandrojenemi, dolaşımdaki endojen androjenlerin normal düzeyin üzerinde bulunmasını ifade eder. Kanda en sık ölçülebilen androjen formu testosteronun total ve serbest değerleridir. Androstenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEA sülfatlı metaboliti DHEA-S da ölçülebilmektedir.[129] Testosteron, androstenedion ve DHEA doğrudan overlerden salgılanırken, DHEA-S'ın tamamına yakını sürrenallerden salgılanır. DHEA-S, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ile ilişkili olup[130] insülin direncine yönelik tedavi sonrasında düzeyi azalmaktadır.[131] PKOS'ta adrenokortikal fonksiyon ve adrenal androjende artış olmasına rağmen, artan

androjenin esas olarak kaynağı overlerdir. Ancak hiperandrojenizm de tıpkı sendromun kendisinin karmaşık doğası gibi karmaşık ve multifaktöriyeldir.[132]

2.3.3.2. Over İşlev Bozukluğu

Normal mestrüel siklus 21-35 gün olup, over işlev bozukluğunun klinik göstergesi olan amenore ve oligomenore, PKOS'lu kadınlarda menarştan sonraki erken dönemde başlamakta ve bazılarında menopoz dönemine kadar devam etmektedir.[129] Oligo-ovülasyon PKOS'ta önemli bir belirti olmakla birlikte, menstrüel siklusu düzenli olan kadınlarda da oligo-ovulasyon dönemleri olabilmektedir. Bu nedenle olgularda, vücut sıcaklığı çizelgeleri kullanılarak veya adet döngüsünün luteal fazında progesteron düzeylerinin düşük olduğu tespit edilerek oligo-ovülasyon tablosu netleştirilmelidir.[116,129]

2.3.3.3. Polikistik Over Morfolojisi

Hiperandrojenizm ve ovulatuar disfonksiyon ile başvuran kadınlarda tanı için yeterli ölçütü sağladığı için ayrıca over morfolojisinin ultrasonografik olarak değerlendirmesine gerek yoktur.[133] Rotterdam ölçütlerine göre polikistik over morfolojisi tanısı koymak için bir overde 2–9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül varlığı ve / veya en az bir over hacminin artmış (> 10 mL) olması yeterlidir.[134] Ergenlik döneminde sağlıklı kadınlarda polikistik, multikistik veya polifoliküler over gibi standardı olmayan tanılar sık konulduğu için PKOM tanı ölçütleri önemlidir.[135]

2.3.4. Polikistik Over Sendromu'nun Nörobilişsel Etkileri

Adrojenlerin prenatal dönemde beyinde kalıcı olarak değişiklikler yaptığı hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır.[136] Seks hormonlarının beyin aktivitesi üzerinde etkileri olduğuna yönelik kanıtlar olmakla birlikte PKOS'un beyin üzerindeki etkisine dair çok az sayıda çalışma vardır. Sağlıklı kontrollerle PKOS'lu kadınların nöropsikolojik testler açısından karşılaştırıldığı bir araştırmada tetosteron düzeyi ile ilişkili olarak PKOS'lu kadınlar, sağlıklı kadınların normalde daha iyi performans sergilediği sözel akıcılık, sözel hafıza, el becerisi ve görsel uzamsal çalışma belleği alanlarında daha kötü performans sergilemiştir.[137] Yapılan bir başka çalışmada ise

erkeklerin daha iyi performans sergilediği mental rotasyon ve mekansal konum görevlerinde, PKOS'lu ve sağlıklı kontroller arasında fark bulunamamış ve diğer çalışmaya benzer şekilde, kadınların iyi performans sergilediği bilinen kelime tanıma ve tepki süresi görevlerinde bilişsel işlevlerde bozulma olduğu görülmüştür.[138]

Beyin görüntüleme yöntemleri kullanılarak PKOS'lu kadınlarda beyin yapısını inceleyen çalışma sayısı ise çok az sayıdadır. Rees ve arkadaşlarının yaptığı zeka, yürütücü işlevler ve epizodik bellek gibi bilişsel işlevlerin yordandığı küçük örneklemli işlevsel MRG çalışmasında PKOS'lu genç kadınlarda beyaz cevher yapısında değişiklikler ve bunlarla ilişkili bilişsel işlevlerde bozulma olduğu tespit edilmiştir.[139] Yakın tarihte yapılmış yine küçük örneklemli işlevsel MRG çalışmasında PKOS'lu hiperandrojenizmi olan kadınlar ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmıştır. Bilişsel görevler verilip, eş zamanlı görüntüleme yapılan çalışmada PKOS grubuna antiandrojenik tedavi verilmiş ve tedavi sonrası görüntüleme tekrarlanmıştır. Çalışmada görev performansı açısından PKOS'lu olgular ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamış ancak PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre çalışma belleği görevleri sırasında superior temporal lob, superior ve inferior pariyetal lobda hiperaktivasyon olduğu gözlenmiştir. Antiandrojenik tedaviyle PKOS grubunda bu bölgelerdeki hiperaktivasyon normal seviyeye geldiği saptanmıştır.[140]

Son dönemde yapılan başka bir çalışmada ise dinlenme durumunda işlevsel MRG ile görüntüleme yapılarak PKOS'lu kadınlar ve sağlıklı kadınlar karşılaştırılmıştır. PKOS grubunda sol inferior temporal girusta aktivitede artma, sol inferior oksipital girus ve superior frontal girusta azalma, sağ mediyal frontal girusta ise işlevsel bağlantıda azalma tespit edilmiştir. Bu araştırma sonucuna göre görsel uzamsal çalışma belleği, yüz işleme ve epizodik bellekten sorumlu beyin alanlarının aktivitesinde değişiklik olabileceği belirtilirken, sağ frontal lobdaki işlevsel bağlantıdaki azalma, PKOS'ta yüksek olan LH seviyeleri ile ilişkili bulunmuş.[141]

2.3.5. Polikistik Over Sendromu'nda Eşlik Eden Psikiyatrik Tanılar

Psikiyatrik hastalıklar, PKOS'lu kadınlarda infertilite, obstetrik komplikasyonlar, metabolik bozukluklar, hirsutizm ve akne gibi dermatolojik

sorunlar, serebrovasküler ve kardiyovasküler sorunlar kadar sık görülmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.[142,143] PKOS'lu kadınlarda ek psikiyatrik tanıların artışına ilişkin pek çok etiyolojik mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar arasında klinik tablonun yaratmış olduğu psikososyal etkenler, obezite, insülin direnci, yüksek androjen maruziyeti, hipotalamohipofizer akstaki sorunlar ve artmış inflamatuar belirteçler sayılabilir.[144]

Depresyon ve anksiyete belirtilerini değerlendiren çalışmaları içeren bir meta analizde PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre hem depresyon hem de anksiyete belirtileri daha sık görülmektedir.[145,146] Yakın tarihli 10 farklı ülkeden vaka-konrol çalışmalarının değerlendirildiği bir meta analizde, PKOS'lu kadınlarda normal nüfustaki kadınlara göre depresyonun yaklaşık dört kat (OR:3,78), anksiyete bozukluğunun ise yaklaşık altı kat (OR:5,62) artmış olduğu belirtilmektedir.[147] Ancak bu araştırmların çoğunda öz bildirim ölçekleri kullanılmış ve tanılar ölçek kesme puanları ile konmuştur.

PKOS'ta psikiyatrik tanıların sıklığına yönelik çoğu araştırma depresyon ve anksiyete bozukluklarını ele almaktadır. Yakın tarihli 57 araştırmanın dahil edildiği bir derleme ve meta analiz çalışmasında PKOS'lu kadınlarda depresyon (OR:2,79), anksiyete (OR:2,75), bipolar bozuluk (OR:1;78) ve obsesif kompulsif bozukluk (OR:1,37) tanılarının konma riskinin arttığı bildirilmiştir.[148] Hiperandrojenizmin şizofreni riskini de artırabildiğini söyleyen çalışmalar olmakla birlikte toplum tabanlı bir kohort çalışması, depresif bozukluk, anksiyete bozukluğu ve uyku bozukluğu riskinin arttığını doğrularken, şizofreni için riskin artmadığını göstermiştir.[149,150] Yeme bozukluğu riskini değerlendiren çalışmalar ise özellikle tıkanırcasına yeme bozukluğunun PKOS'lu kadınlarda daha fazla görüldüğünü belirtmektedir.[151,152] Son yıllarda yayınlanan az sayıda araştırmada ise PKOS'lu kadınlarda OSB, DEHB, ve tik bozukluğu gibi nörogelişimsel tabloların gelişmesi riskinde de artış olabileceğini vurgulamaktadır.[8,21,150]

2.3.6. Polikistik Over Sendrom Tanılı Kadınlarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu ile Otistik Özellikler

Etiyolojisi halen tam açıklanamayan DEHB ve OSB, pek çok etmenin etkisi ile ortaya çıkan nörogelişimsel bozukluklardır. Her iki durumun etiyolojisinde androjen maruziyeti olabileceği yazında vurgulanmakla birlikte, bunun etki düzeyi ve mekanizması halen aydınlatılamamıştır. Bu iki tabloya benzer şekilde PKOS'un etiyolojisinde de androjen maruziyetine ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Androjenler, özellikle prenatal dönemde olmak üzere beyindeki gonadotropin salgılatıcı hormon nöronlarının geri bildirim kontrol mekanizmasında bozulmaya neden olabilmekte bu da erişkinlikte steroid hormon döngüsünün bozulması sonucu PKOS benzeri tablo ile sonuçlanabilmektedir.[153] PKOS'un üreme çağındaki kadınlarda çok yaygın görülmesi, bu sendromla ilişkili eştanıları da önemli hale getirmiştir. Uzun yıllardır PKOS'lu kadınlarda depresyon ve anksiyete bozukluğuna yönelik pek çok araştırma yapılmıştır. Son yıllarda yapılan hayvan deneyleri ve görüntüleme çalışmalardan elde edilen sonuçlarla PKOS ile nörogelişimsel bozukluklar arasında bir ilişki olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır.[7]

Cesta ve arkadaşlarının yaptığı toplum tabanlı kohort çalışmasında PKOS'lu kadınlarda OSB gelişme riskinin artmış olduğu, DEHB açısından ise fark olmadığı tespit edilmiştir.[21] OSB için benzer sonuçlar yakın tarihli bir meta analizde tekrarlanmış, PKOS'lu kadınlara OSB tanısı konması olasılığına ek olarak çocuklarında da OSB görülme riskinin arttığı gösterilmiştir.[19] PKOS ve otizm ilişkisini incelemek üzere Cherskov ve arkadaşlarının sağlık kayıtları üzerinden yaptığı, geniş örneklemli araştırmada da otizmli kadınlarda PKOS prevalansının daha fazla olduğu, PKOS'u olan kadınların hem kendilerinde hem de çocuklarında otizm görülme riskinin arttığı gösterilmiştir.[154] PKOS'lu kadınlarda otistik özellikleri değerlendiren, Hergüner ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında katılımcılar OSA puanları ile değerlendirilmiş, PKOS'lu kadınlarda otistik özelliklerin kontrollere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.[15]

PKOS ve DEHB ilişkisine yönelik yazında oldukça az sayıda yayın olup bunların çoğunluğu PKOS'lu kadınların çocuklarında DEHB görülme riskinin

arttığına yönelik yayınlar oluşturmaktadır.[155,156] PKOS'lu kadınların kendilerinde DEHB'yi araştıran çok az sayıda araştırma mevcuttur. Cesta ve arkadaşlarının, PKOS'lu kadınlarda ek psikiyatrik tanıları incelediği toplum tabanlı çalışmasında ilk analizlerde DEHB için anlamlı sonuçlar çıkmış ancak düzeltilmiş analizlerde fark bulunmamıştır.[21] Hergüner ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol desenindeki çalışmada ise PKOS'lu kadınların ASRS ve WUDÖ toplam puanları kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu araştırmada DEHB belirtileri ASRS ve WUDÖ gibi belirtileri tarayan öz bildirim ölçekleri ile değerlendirilmiş ve klinik tanı konmamıştır.[8] Mevcut yazın incelendiğinde PKOS'lu kadınlarda klinik görüşme ile kesitsel olarak DEHB tanısının yaygınlığını araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez araştırması bir vaka-kontrol çalışması olup, Ankara Ünivertsitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14 Kasım 2019 tarihli İ5-207-19 karar numaralı onay sonrası veri toplanmasına başlanmıştır.

3.1 ÖRNEKLEM

Çalışmanın örneklemini etik kurul onayını takiben 25 Kasım 2019 – 20 Temmuz 2020 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne ayaktan başvuran, dahil olma ölçütlerini karşılayan, ardışık olarak seçilmiş 52 erişkin PKOS tanılı kadın hasta ve aynı polikliğine başvuran, dahil olma ölçütlerini karşılayan, PKOS tanısı olmayan, yaş eğitim açısından eşleştirilmiş 52 erişkin kadın kontrol oluşturmaktadır. Katılımcılar önce bir Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı doktor tarafından değerlendirilmiş, Rotterdam Tanı Ölçütleri'ne göre PKOS tanısı kesinleşen, dahil edilme ölçütlerine uygun olgular ve aynı evrenden dahil edilme ölçütlerine uygun, herhangi bir endokrin sorunu veya PKOS tanısı olmayan kontrol grubu katılımcılar tarafımıza yönlendirilmiştir.

Uygulama öncesi PKOS ve kontrol grubundaki tüm katılımcılara önce sözlü ve yazılı bilgilendirilme yapılmış ve ardından bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmıştır. Tüm katılımcılara kendini değerlendirme ölçekleri uygulanmış, tez araştırmacısı tarafından klinik görüşme yapılmış ve gerekli ölçümler alınmıştır.

3.1.1. Dahil Olma Ölçütleri

PKOS grubu için dahil edilme ölçütleri:

1. Rotterdam Ölçütlerine göre PKOS tanısını karşılaması
2. 18-35 yaş arasında olması
3. En az ilkokul mezunu olması
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

Kontrol grubu için dahil edilme ölçütleri:

1. PKOS tanısının veya başka bir endokrin sorunun olmaması
2. En az ilkokul mezunu olması
3. Menstrüel siklusların düzenli olması
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

3.1.2. Araştırmadan Dışlama Ölçütleri

PKOS ve kontrol grubu için dışlama ölçütleri:

1. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmaması
2. Gebe olması ya da son 1 yıl içinde doğum yapmış olması
3. Onkolojik hastalığının olması
4. Son 6 ay için antiandrojenik tedavi kullanımının olması ya da tüylenmeye karşı kalıcı lazer epilasyon uygulaması yaptırmış olması
5. Mevcut psikiyatrik hastalık tanısının olması ya da son 6 ay içinde psikiyatri başvurusunun bulunması
6. Son 6 ay içinde psikotrop ilaç kullanımının olması
7. Parmak ölçümlerini etkileyebilecek elde ya da parmaklarda deformite olması,
8. Testlere ve görüşmeye koopere olamama, klinik görüşme ve gözlem ile mental kapasitenin normalin altında olması
9. Bilişsel durumu etkileyebilecek tıbbi durumlarının olması (nörolojik hastalık, ağır fiziksel hastalık, beyin travması öyküsü, geçmişte madde kullanımı öyküsü olması)

3.2 VERİ TOPLAMA YÖNTEMİ

Bu araştırmada tüm katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve nörogelişimsel bozukluklar açısından bazı prenatal ve postnatal gelişimsel özellikleri Sosyodemografik Bilgi Formu ile değerlendirilmiştir. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ) çocukluktaki DEHB semptomlarının; Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS) ise erişkinlikteki DEHB semptomlarının sorgulanması amacıyla tüm katılımcılara

uygulanmıştır. Psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesi için DSM-IV Eksen-I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) ve DSM-IV ölçütlerine göre geliştirilmiş Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) uygulanmıştır. Katılımcıların nöropsikolojik profilini değerlendirmek için Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu'nun (WAIS-R) Düz ve Ters Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik ve Şifre alt ölçekleri uygulanmıştır. Otistik özelliklerin değerlendirilmesi için katılımcılar Otizm Spektrum Anketi'ni (OSA) doldurmuş ve zihin kuramı becerilerini değerlendirmek için araştırmacı tarafından bilgisayardan fotoğraflar gösterilerek Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) yapılmıştır. Prenatal androjen düzeyleri açısından ön görücü olabilecek 2D / 4D parmak oranları dijital ölçüm cihazıyla alınmış, son dönem androjen düzeyini yordamak için klinik hirsutizm evrelemesi Ferriman-Gallwey skorlamasına göre yapılmıştır. Bu tez araştırmasında kullanılan ölçek ve yöntemler aşağıda ayrıntılı olarak sunulmuştur.

3.3 VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu

Araştırmacılar tarafından geliştirilen bu formda katılımcılara ait sosyodemografik veriler, nörogelişimsel bozukluklar açısından bazı prenatal ve postnatal gelişimsel özellikleri ve klinik bilgiler sorgulanmıştır.

3.3.2. DSM-IV Eksen-I Bozukluklar İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I)

First ve arkadaşları tarafından 1997 yılında geliştirilen görüşme, DSM-IV'e göre Eksen-I bozuklukları araştıran, görüşmeci tarafından uygulanan yapılandırılmış bir klinik görüşme formudur. Bu form toplam altı modülden oluşmakta ve 38 adet DSM-IV Eksen-I bozuluğu tanı ölçütleriyle, 10 tanesini ise tanı ölçütleri olmadan araştırmakta ve görüşme süresi yaklaşık 60 dakika sürmektedir.[157] Türkçe geçerlik ve

güvenilirlik çalışması 1999 yılında Özkürkçügül ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[158]

3.3.3. Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)

DSM-IV-TR ölçütlerine göre 2010 yılında Hollanda'da geliştirilen, yetişkinlerde DEHB tanısı için yapılandırılmış tanısal görüşmedir. DEHB için çocukluk ve yetişkinlikte belirlenen 18 tanı ölçütünün örneklerle değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca tanı için gerekli olan iki ya da daha fazla alanda bozulmanın olup olmadığını değerlendirmek için günlük hayattaki beş alanı da ele alır.[159] DIVA Mayıs 2013'te Türkçe'ye kazandırılmıştır ve erişkinlerde DEHB tanısı koymakta kullanılmaktadır.

3.3.4. Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

Erişkinlerin çocukluktaki DEHB belirtilerini geriye dönük değerlendirmek için Ward ve arkadaşları tarafından 1993 yılında geliştirilen öz bildirim ölçeğidir.[160] Başlangıçta DEHB belirtilerini değerlendiren 61 maddelik ölçek, olguları kontrol grubundan ayırabildiği belirlenen 25 maddeden oluşan şekliyle kısaltılmıştır. Her maddenin 0-4 arasında puanlandığı beşli Likert tipinde bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlilik çalışması Öncü ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, kesme puanı 36 olarak belirlenmiştir. Kesme noktası olarak 36 ve üzeri alındığında ölçeğin duyarlılığı %82,5, özgüllüğü %90,8 olarak bildirilmiştir.[161]

3.3.5. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-report Scale) (ASRS)

Erişkinlerde DEHB belirtilerinin taranması amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından DSM-IV DEHB tanı ölçütleri dikkate alınarak geliştirilen öz değerlendirme ölçeğidir.[162] Ölçek toplamda 18 madde içermekte olup, 9 'ar soruluk 'Dikkat Eksikliği' ve 'Hiperaktivite/Dürtüsellik' olmak üzere iki alt ölçekten oluşmaktadır. Her madde 0-4 arasında puanlanmaktadır. 18 maddellik formun klinik DEHB tanısı ile en çok

ilişkili olduğu gösterilen ilk 6 maddesi A bölümünü, diğer 12 madde ise B bölümünü oluşturmaktadır. Toplam alınan puan 0-72 aralığında değişmekte olup, artan puan belirtilerin sıklığının fazla olduğunu göstermektedir.[163] Ölçeğin Türkçe formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Doğan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[164]

3.3.6. Otizm Spektrum Anketi (OSA)

Otizm spektrum anketi, normal zeka kapasitesindeki erişkinlerin ne düzeyde otistik özellikler gösterdiğini belirlemek amacıyla Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirilmiş öz bildirim ölçeğidir.[74] Toplamda 5 alana ilişkin 10'ar sorudan oluşmaktadır. Sosyal Beceri, Dikkati Kaydırabilme, Ayrıntıya Dikkat Etme, Hayal Gücü ve İletişim alanları değerlendirilmektedir. Dörtlü Likert tipinde değerlendirilen ölçekte bazı maddelerde (2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 33, 35, 39, 41, 42, 43, 45, 46) 'kesinlikle katılıyorum' veya 'sıklıkla katılıyorum' yanıtlarına 1 puan verilirken, diğer maddelerde (1, 3, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 44, 47, 48, 49, 50) 'bazen katılıyorum' veya 'kesinlikle katılmıyorum' yanıtlarına 1 puan verilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması Köse ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.[165]

3.3.7. Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT)

Baron-Cohen ve arkadaşları tarafından 1997 yılında kişinin gözlerden diğer kişinin niyetini çıkarma ve zihin okuma becerilerini değerlendirilmek amacıyla geliştirilmiş, 2001 yılında da gözden geçirilmiş versiyonu yayınlanmıştır.[166,167] Test kişilerin sadece yüz çevresini gösteren otuz altı adet resimden oluşmaktadır. Türkçe geçerlik güvenilirlik çalışması Yıldırım ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, bu çalışmada güvenilirlik katsayısı düşük bulunan iki maddenin çıkarılması nedeniyle testin Türkçesi, 1 alıştırma maddesi ile birlikte, 32 maddeden oluşmaktadır.[168] Her bir resim için bir doğru yanıt ve üç çeldirici olmak üzere dört seçenek bulunmaktadır. Uygulama sırasında katılımcıya "resimdeki her bir çift göz için kişinin düşündüğü ya da hissettiğini en iyi tarif eden seçeneği söyleyin" yönergesi verilir. Alınan puanın yüksek olması zihin kuramı becerisinin daha iyi olduğu anlamına gelmektir.

3.3.8. Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik, Şifre Alt Testleri

Wechsler tarafından erişkinlerin zekasını değerlendirmek üzere 1955 yılında geliştirilen ölçek 1981 yılında gözden geçirilmiş ve WAIS-R olarak yayınlanmıştır.[169] WAIS-R Sözel ve Performans olarak iki alt bölümden oluşur. Sözel bölümü genel bilgi, sayı dizisi, sözcük dağarcığı, aritmetik, yargılama ve benzerlik bölümleri oluştururken, Performans bölümünü resim tamamlama resim düzenleme, küplerden desen, parça birleştirme ve şifre bölümleri oluşturmaktadır. WAIS-R'ın Türkçe geçerlik ve uygunluk çalışması Sezgin ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmış, 2014 yılında ise basılmıştır.[170] Bu çalışmada tüm katılımcılara sözel bölümden sayı dizisi, yargılama ve benzerlik; performans bölümünden ise şifre alt testleri uygulanmıştır.

Sayı dizisi bölümü, önce düz sıra sonra ters sırada sayıların tekrarlandığı iki bölümden oluşmaktadır. Düz sayı testinde kısa süreli bellek ve dikkat; ters sayı testinde ise çalışma belleği değerlendirilmektedir. Yargılama alt testinde günlük yaşamdaki problemlerde sorunu anlayıp çözüm yolları bulabilme ve soyutlama becerisi ölçülmektedir. Benzerlik alt testi soyut düşünme ve ayrıca kavram oluşturabilme becerisini; şifre alt testi ise dikkat, çalışma belleği ve işlem hızını değerlendirmektedir.

3.3.9. El Antropometrik Ölçümleri (2D/4D Oranı)

El 2.parmak (2D) ve 4. parmak (4D) uzunlukları, prenatal dönemdeki testosteron ve östrojen konsantrasyonlarından etkilenme eğilimindedir. 2D/4D oranının küçüklüğü prenatal dönemde androjen maruziyetinin fazla ve östrojen maruziyetininse az olması ile ilişkilidir ve kadınlarda bu oran erkeklere göre daha büyüktür.[171] Ayrıca mevcut kanıtlar 2D/4D oranının cinsiyetler arası davranışsal ve gelişimsel farklılıklarla ilişkisi olabileceğini de göstermektedir.[172] Bu çalışmada 2D/4D parmak oranları (işaret ve yüzük parmağı uzunlukları) 0,01 mm hassasiyete sahip dijital vernier kaliper (kumpas) kullanılarak ölçülmüştür. Katılımcılardan, ellerini avuçları yukarda olacak şekilde masaya koymaları ve parmaklarını mümkün olduğunca

açmaları istenmiştir. Parmakların uzunlukları; parmakların avuç içiyle birleştiği yer (proksimal çizginin orta noktası) ile parmakların ucuna (daktilyon) kadar olan uzunluğu kapsayacak şekilde her iki elin ölçümleri alınmıştır. Sonuçların güvenilir olması açısından, parmak uzunlukları aynı araştırmacı tarafından iki kez ölçülüp bu iki ölçümün ortalaması alınmıştır. Prenatal androjen düzeyini yordayan değişken olarak, 2. parmak uzunluğunun 4. parmak uzunluğuna oranının bölünmesiyle elde edilen 2D/4D oranı kullanılmıştır.

3.3.10. Ferriman-Gallwey (FG) Skorlaması

Hirsutizmin değerlendirmesi için Ferriman ve Gallwey (1961) tarafından geliştirilen, kadınlarda dokuz farklı androjen bağımlı bölgede (dudak üstü, çene, göğüs ön yüzü, sırtın üst kısmı, sırtın alt kısmı, üst abdomen, alt abdomen, kollar ve uyluklar) kıllanmanın değerlendirilmesinde kullanılan bir araçtır. Her bölge için bulgular 0-4 aralığında puanlandırılır. Toplam skoru 8 ve üzeri olanlar hirsutizm olarak değerlendirilir. FG skoru toplamı 8-12 ise hafif, 13-18 orta, 19 ve üzeri puan alanlar ağır hirsutizm şeklinde değerlendirilir.[128]

3.4 İSTATİSTİK ANALİZİ

Veriler değerlendirilirken, sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogrov – Smirnov testi ile değerlendirilmiş; normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortanca, en büyük, en küçük değer olarak verilmiştir. Nitel verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise sayı ve yüzde olarak özetlenmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson Ki Kare ve Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü ve şiddetini ortaya koymak için normal dağılıma uyan verilerde Pearson Korelasyonu, uymayanlarda Spearman Korelasyon analizi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısının 0,00-0,24

arasında olması zayıf ilişki, 0,25-0,49 arasında olması orta düzeyde ilişki, 0,50-0,74 arasında olması güçlü ilişki, 0-75-1,00 arasında olması çok güçlü ilişki olarak yorumlanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicao, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Katılımcıların Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniğine ayaktan başvuran 52 PKOS tanılı kadın hasta ve 52 kadın kontrol alınmıştır. Katılımcıların yaş, eğitim süresi, ilk adet yaşı, sigara içenlere ait paket/ yıl verileri normal dağılıma uymadığı için tanımlayıcı istatistikler ortanca, minimum, maksimum olarak hesaplanmıştır. Yaş verisi yıl olarak değerlendirilmiş ve tanımlayıcı istatistikler de yıl bazında Tablo 4.1.'de verilmiştir. PKOS ve kontrol grubunun yaş ($z=-1,279$, $p=0,201$) ve eğitim süreleri benzerdir ($z=-0,454$, $p=0,650$). İlk adet yaşı ($z=-1,397$, $p=0,163$) ve paket/yıl olarak sigara kullanımı açısından da gruplar arası fark bulunmamıştır ($z=-0,266$, $p=0,790$). PKOS ve kontrol grubu beden kitle indeksine göre karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatiksel anlamlı fark olup PKOS grubunun beden kitle indeksi kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı bir biçimde yüksektir ($t=2,051$, $p=0,043$). PKOS ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı istatistikler ve grup karşılaştırmaları Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

PKOS ve kontrol grubu çalışma durumu açısından karşılaştırıldığına; kontrol grubunda çalışanların oranı (%38,5) PKOS grubundan (%17,3) daha fazla olup fark istatiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=5,786$, $p=0,016$). PKOS ve kontrol grubundaki katılımcılar medeni durumlarına göre karşılaştırıldığında aralarında istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($\chi^2=0,680$, $p=0,410$). PKOS ve kontrol grubu el tercihleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksel anlamlı fark yoktur (Tablo 4.1.).

Çalışmamıza antiandrojen tedavi alan kişiler dahil edilmemiştir. PKOS ve kontrol grubu antiandrojenik etken içermeyen oral kontraseptif (OKS) kullanımı açısından karşılaştırıldığında, son 6 ay içinde PKOS grubunda 10 kişinin (%19,2), kontrol grubunda ise 1 kişinin (%1,9) OKS kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Bu fark PKOS grubunun kontrol grubuna göre istatiksel olarak anlamlı bir biçimde daha fazla OKS kullandığını göstermektedir ($p=0,004$).

Tablo 4. 1. PKOS ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar

		PKOS (n=52)	**Kontrol (n=52)**	**İstatistiksel Analiz**
Yaş (yıl) *Ortanca (aralık)*		25 (20 - 35)	26 (21 - 35)	p=0,201[a] z=-1,279
Eğitim süresi (yıl) *Ortanca (aralık)*		12,5 (5 - 20)	14 (5,9 - 20)	p=0,650[a] z=0,454
İlk adet yaşı (yıl) *Ortanca (aralık)*		13 (9 -17)	13 (11 -16)	p=0,163[a] z=-1,397
Sigara paket/yıl *Ortanca (aralık)*		0 (0 – 9)	0 (0 – 20)	p=0,790[a] z=-0,266
BKİ *(ortalama ± ss)*		26,49 ± 6,24	24,43 ± 3,65	p=0,043*[b] t=2,051
Çalışma durumu *(sayı, yüzde)*	Çalışıyor	9 (%17,3)	20 (% 38,5)	p=0,016*[c]
	Çalışmıyor	43 (% 82,7)	32 (% 61,5)	χ^2=5,786
Medeni durum *(sayı, yüzde)*	Bekar	20 (% 38,5)	16 (30,8)	p=0,410[c]
	Evli	32 (% 61,5)	36 (% 69,2)	χ^2=0,680
El tercihi *(sayı, yüzde)*	Sağ	49 (%94,2)	50 (% 96,2)	p=1,000[d]
	Sol	3 (% 5,8)	2 (% 3,8)	

BKİ: Beden kitle indeksi, [a] Mann-Whitney U testi, [b] Bağımsız örneklem t testi, [c] Ki-Kare testi, [d] Fisher'ın Kesin testi, * p<0,05

4.2. Grupların Doğum ve Gelişim Bilgileri Açısından Karşılaştırılması

PKOS ve kontrol grubuna ait doğum zamanı, doğum sonrası küvözde kalma öyküsü, yürüme konuşma ve okuma yazma zamanı ile okul başarısına yönelik gelişimsel bilgiler katılımcıların kendisinden alınmış, bunlara yönelik gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4. 2. PKOS ve Kontrol Grubunun Doğum ve Gelişim Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Gruplar Arası Karşılaştırmalar

		PKOS (n=52)		**Kontrol (n=52)**		**İstatistiksel Analiz**
		Sayı	Yüzde%	Sayı	Yüzde%	
Doğum zamanı	Term	44	84,6	49	94,2	p=0,111[a]
	Pre/Post term	8	15,4	3	5,8	χ^2=2,542
Küvöz öyküsü	Var	7	13,5	1	1,9	
	Yok	45	86,5	51	98,1	p=0,060[b]
Y-K zamanı	Zamanında	50	96,2	52	100,0	
	Gecikme	2	3,8	0	0,0	p=0,495[b]
O-Y zamanı	Zamanında	47	90,4	50	96,2	
	Gecikme	5	9,6	2	3,8	p=0,437[b]
Okul başarısı	Zayıf	8	15,4	7	13,5	
	Orta	18	34,6	13	25,0	p=0,474[a]
	İyi	26	50,0	32	61,5	χ^2=1,494

Y-K: Yürüme ve konuşma, **O-Y:** Okuma ve yazma, [a] Ki-Kare testi, [b] Fisher'in Kesin Testi

Doğum zamanı açısından karşılaştırıldığında; gruplar arası istatiksel anlamlı bir fark yoktu (χ^2=2,542, p=0,111). PKOS ve kontrol grubu küvözde kalma öyküsü açısından karşılaştırıldığında ise PKOS grubunda 7, kontrol grubunda 1 kişi de küvözde kalma öyküsü olmakla birlikte bu fark istatiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p=0,060). PKOS ve kontrol grubu arasında yürüme konuşma zamanı

(p=0,495), okuma yazma zamanı (p=0,437) ve okul başarısı açısından istatiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (χ^2=1,494, p=0,474).

4.3. Grupların Androjen Değişkenleri Açısından Karşılaştırılması

Sağ ve sol el 2. parmak (2D) /4. parmak (4D) oranı değerlerinin PKOS ve kontrol gruplarına ait tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uyduğu için aritmetik ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir. PKOS ve kontrol grubu arasında sağ ve sol el 2D/4D oranları benzer bulunmuştur (sırasıyla t=-1,072, p=0,286; t=-1,834, p=0,070). PKOS grubunda FG ile değerlendirilen hirsutizm puanları kontrollerden yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (z=-5,444, p=0,000). Gruplar arası sağ ve sol el 2D/4D oranı ve FG skoru karşılaştırmaları Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4. 3. PKOS ve Kontrol Grubunun Sağ ve Sol 2D / 4D Oranı ve FG Skoru Açısından Karşılaştırması

	PKOS (n=52)	**Kontrol (n=52)**	**İstatistiksel Analiz**
Sağ 2D / 4D *(ortalama ± ss)*	0,99 ± 0,04	1,00 ± 0,03	p=0,286[a] t=-1,072
Sol 2D / 4D *(ortalama ± ss))*	0,98 ± 0,03	1,00 ± 0,03	p=0,070[a] t=-1,834
FG Skoru *Ortanca (aralık)*	7 (0 - 23)	2 (0 -9)	p=0,000*[b] z=-5,444

FG: Ferriman-Gallwey Skoru, [a] Bağımsız örneklem t testi, [b] Mann-Whitney U testi, * p<0,05

4.4. Grupların Eksen-I Tanılar Açısından Karşılaştırılması ve Tanımlayıcı İstatistikler

PKOS ve kontrol grubunda SCID-I'e göre Eksen-I tanıları Tablo 4.4.'te gösterilmiştir. Eksen-I tanı varlığına göre gruplar arası karşılaştırma sonucunda istatiksel anlamlı fark bulunmamıştır (χ^2=1,492, p=0,222).

Tablo 4. 4. PKOS ve Kontrol Grubunda Eksen-I Tanı Varlığının Gruplar Arası Karşılaştırması ve Tanıların Tanımlayıcı İstatistikleri

	PKOS (n=52)		**Kontrol (n=52)**		
Eksen-I Tanı	Sayı	%	Sayı	%	**İstatistiksel Analiz**
VAR	13	25	8	15,4	$p=0,222^a$ $\chi^2=1,492$
MDS	5	9,6	1	1,9	
MDS + YAB	1	1,9	1	1,9	
PB	1	1,9	0	0,0	
YAB+OKB	1	1,9	0	0,0	
OKB	0	0,0	1	1,9	
Somatizasyon	2	3,8	2	3,8	
Yeme bozukluğu	1	1,9	0	0,0	
Uyum bozukluğu	2	3,8	3	5,8	

MDS= Major Depresif Bozukluk, **YAB=** Yaygın Anksiyete Bozukluğu, **PB=** Panik Bozukluk, **OKB=** Obsesif Kompulsif Bozukluk, **ª** Ki-Kare testi

4.5. Grupların Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Belirti ve Tanısı Açısından Karşılaştırılması

PKOS ve kontrol grubunda ASRS ve WUDÖ toplam ve alt ölçeklere ait puanlar ve grup karşılaştırmaları aşağıda Tablo 4.5.'te gösterlmiştir.

Tablo 4. 5. ASRS ve WODÖ Toplam ve Alt Ölçek Puanların Gruplar Arası Karşılaştırılması

		PKOS (n=52)	Kontrol (n=52)	İstatistiksel Analiz
ASRS	**Toplam** *(ortalama ± ss)*	25,48±14,02	18,88±8,64	p=0,005*[a] t=2,887
	Dikkat eksikliği *(ortalama ± ss)*	13,36±8,06	9,23±4,70	0,002*[a] t=3,914
	Hiperaktivite/dürtüsellik *(ortalama ± ss)*	12,11±7,15	9,65±4,90	p=0,044*[a] t=2,047
WUDÖ	**Toplam** *(ortanca, aralık)*	15,5(0,0-55,0)	11,0(0,0-48,0)	p=0,007*[b] z=2,710
	İrritabilite *(ortanca, aralık)*	4,0(0,0-20,0)	2,0(0,0-16,0)	p=0,041*[b] z=2,048
	Depresyon *(ortanca, aralık)*	4,0(0,0-15,0)	2,0(0,0-12,0)	p=0,001*[b] z=3,474
	Okul sorunları *(ortanca, aralık)*	1,0(0,0-12,0)	0,0(0,0-16,0)	p=0,107[b] z=1,613
	Dürtüsellik *(ortanca, aralık)*	1,0(0,0-8,0)	1,0(0,0-11,0)	p=0,909[b] z=0,114
	Dikkat eksikliği *(ortanca, aralık)*	5,0(0,0-17,0)	3,0(0,0-16,0)	p=0,011*[b] z=2,555

ASRS= Erişkin Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu Kendini Bildirim Ölçeği, **WUDÖ=** Wender Utah Derecelendirme Ölçeği, **SS =** Standart Sapma, **[a]** Bağımsız örneklem t testi, **[b]** Mann-Whitney U testi, ***** p<0,05

PKOS grubunun ASRS puan ortalaması kontrollerden daha yüksek olup fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (t=2,887, p=0,005). PKOS ve kontroller ASRS'nin dikkat eksikliği (DE) ve hiperaktivite/dürtüsellik (HAD) alt ölçekleri açısından karşılaştırıldığında, PKOS grubunun her iki alt ölçekten daha yüksek puanlar aldığı ve farkın istatiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla t=3,914, p=0,002; t=2,047, p=0,044). PKOS grubunun WUDÖ puan ortalamalarının

kontrollerden yüksek olduğu ve farkın istatistksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (z=-2,710, p=0,007). Benzer şekilde İrritabilite, Depresyon ve Dikkat Eksikliği alt ölçeklerinden de PKOS grubu istatiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek puanlar almışlardır (sırasıyla z=-2,048, p=0,041; z=-3,474, p=0,001; z=-2,555, p=0,011). Okul ve Davranış Sorunları alt ölçek puanları açısından gruplar benzerdir (z=-1,613, p=0,107; z=-0,114, p=0,909).

DIVA 2.0 uygulanması ve psikiyatrik muayene sonrası PKOS grubunda 10 (%19.2), kontrol grubunda 3 (%5.8) kişiye DEHB tanısı konmuştur. PKOS grubunda DEHB tanısı konanların oranı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (χ^2=4,308, p=0,038). (Tablo 4.6)

Tablo 4. 6. Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) ile Saptanan DEHB Tanısının Gruplar Arası Karşılaştırılması

		PKOS (n=52)		**Kontrol (n=52)**		**İstatistiksel Analiz**
		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
DEHB Tanısı	**Var**	10	19,2	3	5,8	p=0,038*[a]
	Yok	42	80,8	49	94,2	χ^2=4,308

[a] Ki-Kare testi, * p<0,05

4.6. Grupların Otistik Özellikler ve Zihin Kuramı Becerileri Açısından Karşılaştırılması

Kontrol grubu GZOT'dan PKOS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek puanlar almıştır (z=-2,014, p=0,044). PKOS grubunda ise OSA puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (t=2,10, p= 0,038), alt ölçek alanlarında ise istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptanmamıştır. OSA ve GZOT puanlarının gruplar arası karşılaştırması aşağıda Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 7. Grupların GZOT puanı ve OSA Toplam ve Alt Ölçek Puanları Açısından Karşılaştırılması

		PKOS (n=52)	Kontrol (n=52)	İstatistiksel Analiz
GZOT	**Toplam** *(ortanca, aralık)*	24,0(10,0-31,0)	26,0(16,0-31,0)	p=0,044*[a] z=-2,014
OSA	**Toplam** *(ortalama±ss)*	19,60±4,96	17,38±5,74	p=0,038*[b] t=2,102
	Sosyal beceri *(ortanca, aralık)*	25,0(13,0-31,0)	24,5(17,0-33,0)	p=0,503[a] z=-0,670
	İletişim becerisi *(ortanca, aralık)*	30,0(20,0-37,0)	30,0(23,0-36,0)	p=0,575[a] z=-0,560
	Hayal gücü *(ortanca, aralık)*	26,0(16,0-37,0)	25,0(18,0-34,0)	p=0,604[a] z=-0,519
	Ayrıntılara dikkat etme *(ortanca, aralık)*	27,0(17,0-33,0)	26,0(19,0-34,0)	p=0,634[a] z=-0,460
	Dikkat kaydırabilme *(ortanca, aralık)*	25,0(14,0-31,0)	25,5(16,0-34,0)	p=0,060[a] z=-1,881

GZOT= Gözlerden Zihin Okuma Testi, **OSA=** Otizm Spektrum Anketi, **[a]** Mann-Whitney U testi, **[b]** Bağımsız örneklem t testi, ***** p<0,05

4.7. Grupların Nöropsikiyatrik Açıdan Karşılaştırılması

PKOS ve kontrollerin WAIS-R alt testlerinden aldıkları puanlara ait tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırmalar Tablo 4.8.'de açıklanmıştır. İki grup arasında WAIS-R alt test puanları açısından fark bulunmamıştır.

Tablo 4. 8. PKOS ve Kontrol Grubunun WAIS-R Düz ve Ters Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik ve Şifre Alt Test Puanlarının Karşılaştırılması

WAIS-R Alt Ölçek	PKOS (n=52)	Kontrol (n=52)	İstatistiksel Analiz
Düz Sayı Dizisi *(ortanca, aralık)*	6,0(3,0-11,0)	6,0(3,0-12,0)	p=0,360[a] z=-0,916
Ters sayı Dizisi *(ortanca, aralık)*	6,0(2,0-10,0)	6,0(2,0-13,0)	p=0,674[a] z=-0,421
Yargılama *(ortanca, aralık)*	20,0(8,0-30,0)	22,0(9,0-28,0)	p=0,319[a] z=-0,997
Benzerlik *(ortanca, aralık)*	18,0(10,0-25,0)	21,0(7,0-24,0)	p=0,170[a] z=-1,372
Şifre *(ortalama±ss)*	55,4±16,0	59,0±16,3	p=0,254[b] t=-1,146

[a] Mann-Whitney U testi, [b] Bağımsız örneklem t testi

4.8. PKOS Grubunda Uygulanan Ölçekler ile Androjene Yönelik Değişkenler Arasındaki İlişki

Uygulanan ölçek ve klinik değerlendirme sonuçlarının, PKOS grubunda FG skoru, sağ ve sol el 2D/4D oranları ile ilişkisi Tablo 4.9.'da gösterilmiştir. PKOS grubunda ASRS ve WUDÖ toplam puanları ile FG skoru ve 2D / 4D oranları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktur. OSA puanları ile FG skoru arasında doğrusal yönde zayıf şiddette bir ilişki bulunmuştur (r=0,399, p=0,003). GZOT skoru ile FG skoru arasında ters yönde orta şiddette bir ilişki bulunmuştur (r=-0,558, p=0,000). Kontrol grubunda ASRS ve WUDÖ toplam puan ile FG skoru, Sağ ve sol 2D /4D oranları arasında PKOS grubuna benzer şekilde istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda OSA ölçek puanı ile FG skoru arasında aynı yönde, zayıf düzeyde doğrusal bir korelasyon saptanmıştır (r=0,285, p=0,040). Kontrol grubunda PKOS grubundan farklı olarak GZOT ile FG arasında korelasyon saptanmamıştır (r=-0,144, p=0,309).

Tablo 4. 9. PKOS Grubunda Uygulanan Ölçekler ile Androjene Yönelik Değişkenler Arasındaki İlişki

PKOS Grubu (n=52)	FG Skoru	Sağ 2D/4D	Sol 2D/4D
ASRS-*Toplam*	r=0,052[a]	r=0,161[a]	r=0,272[a]
	p=0,713	p=0,254	p=0,051
WUDÖ-*Toplam*	r=0,058[b]	r=-0,116[b]	r=0,059[b]
	p=0,684	p=0,414	p=0,676
GZOT	r=-0,558[**b]	r=0,059[b]	r=0,059[b]
	p=0,000	p=0,677	p=0,679
OSA	r=0,399[**a]	r=-0,118[a]	r=0,019[a]
	p=0,003	p=0,403	p=0,893
WAIS-R Düz Sayı Dizisi	r=-0,611[**b]	r=0,109[b]	r=0,109[b]
	p=0,000	p=0,442	p=0,443
WAIS-R Ters Sayı Dizisi	r=-0,341[*b]	r=-0,012[b]	r=0,050[b]
	p=0,013	p=0,934	p=0,727
WAIS-R Yargılama	r=-0,541[**b]	r=0,115[b]	r=0,208[b]
	p=0,000	p=0,415	p=0,140
WAIS-R Benzerlik	r=-0,538[**b]	r=0,111[b]	r=0,191[b]
	p=0,000	p=0,431	p=0,174
WAIS-R Şifre	r=-0,604[**a]	r=0,238[a]	r=0,354[**a]
	p=0,000	p=0,090	p=0,010

[a] Pearson korelasyon katsayısı, [b] Spearman korelasyon katsayısı, * p<0,05, **p<0,01

PKOS grubunda WAIS-R'ın düz ve ters sayı dizisi, yargılama, benzerlik ve şifre alt ölçekleri ile androjen yordayıcı değerlerle ilişkiye bakıldığında, FG skoru ile ters sayı dizisi alt ölçeği arasında ters yönde zayıf şiddette (r=-0,341, p=0,013), yargılama (r=-0,541, p=0,000) ve benzerlik alt ölçekleği (r=-0,538, p=0,000) ile arasında ters yönde orta düzeyde, düz sayı dizisi (r=-0,611, p=0,000) ve şifre alt ölçeği (r=-0,604, p=0,000) ile ters yönde iyi düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür. Ayrıca sol 2D/4D ile şifre alt puanı arasında aynı yönde zayıf düzeyde doğrusal (r=0,354, p=0,010) bir ilişki vardır. Bu ilişkilere ait anlamlılık düzeyleri ve korelasyon katsayıları tablo 4.9.'da özetlenmiştir.

Kontrol grubunda FG ile WAIS-R alt ölçek puanları arasındaki ilişkiye bakıldığında ters sayı dizisi, yargılama, benzerlik, şifre alt ölçekleri ile FG skorları arasında ters yönde zayıf düzeyde bir ilişki olduğu görülmüştür (sırasıyla r=-0,324, p=0,010; r=-0,324, p=0,019; r=-0,379, p=0,006; r=-0,278, p=0,046).

Gruplar arasında BKİ açısından fark bulunması nedeniyle androjen yordayıcı değişkenlerle korelasyonuna bakılmış, FG skoru ve BKİ arasında hem PKOS grubunda hem de kontrol grubunda aynı yönde orta düzeyde ilişki bulunmuştur (sırasıyla r=0,447, p=0,001; r=0,305, p=0,028). BKİ'nin ölçek puanları ile ilişkisine bakıldığında hem PKOS grubunda hem de kontrol grubunda ASRS ve WUDÖ ile ilişki saptanmamıştır. PKOS grubunda OSA puanları ile BKİ arasında yapılan Spearman korelasyon testinde zayıf şiddette bir ilişki (r=0,331, p=0,0017); GZOT skoru ile BKİ arasında ters yönde zayıf şiddette bir ilişki bulunmuştur (r=-0,340, p=0,014). PKOS grubunda BKİ ile tüm WAIS-R alt ölçekleri arasında ters yönde orta düzeyde bir ilişki vardır (düz sayısı dizisi r=-0,437, p=0,001; ters sayı dizisi r=-0,476, p=0,000; yargılama r=-0,461, p=0,001; benzerlik r=-0,456, p=0,001 r=-0,481, şifre p=0,000,). Kontrol grubunda OSA ile BKİ arasında aynı yönde, zayıf düzeyde bir ilişki (r=0,345, p=0,012); GZOT ile BKİ arasında ters yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (r=-0,539, p=0,000). Kontrol grubunda BKİ ile yargılama alt ölçeği arasında ters yönde zayıf düzeyde, benzerlik ve şifre alt ölçekleri ile ters yönde orta düzeyde bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla r=-0,350, p=0,011; r=-0,410, p=0,003; r=-0,404, p=0,003).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, PKOS'lu kadınların nörogelişimsel bozukluklardan DEHB, otistik özellikler ve zihin kuramı yetileri açısından PKOS olmayan kadınlarla karşılaştırılması ve bulguların androjen maruziyeti ile ilişkisinin araştırılmasıdır. Ankara Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 52 PKOS tanılı kadın hasta ve 52 PKOS veya başka bir endokrin sorunu olmayan kadın kontrol alınmıştır. Araştırmanın hipotezi, PKOS grubunda DEHB tanısının, otistik özelliklerin ve zihin kuramı yetisinde bozulmaların daha fazla olup, bu bulguların nörogelişimsel bozukluklarda önemli bir etiyolojik açıklama olan androjen maruziyetiyle ilişkili olduğudur.

Çalışmaya alınan PKOS'lu olgularve kontrol grubu arasında yaş, eğitim süresi, medeni durum, sigara kullanımı ve el tercihi açısından fark yoktur. Ancak işlevselliğin önemli göstergelerinden biri olan çalışma durumuna bakıldığında, PKOS grubunda çalışmayanların oranının daha fazla olduğu görülmüştür. PKOS'lu olgularda psikososyal etmenleri araştıran geniş örneklemli bir vaka-kontrol çalışmasında da benzer şekilde işsizlik PKOS grubunda daha fazla bulunmuştur. Ancak aynı araştırmada, araştırmamızdan farklı olarak PKOS grubunun eğitim düzeyi daha düşük tespit edilmiştir.[173] Bizim araştırmamızda gruplar eğitim açısından eşleştirilmiştir. Türkiye'de yapılan daha küçük örneklemli bir vaka-kontrol araştırmasında ise çalışmamızla uyumlu şekilde eğitim seviyesinin benzer olmasına rağmen yine işsizliğin PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur.[174] PKOS'lu kadınlarda bilişsel işlevlerde bozulmalar olduğu[139], bozulma olmasa bile antiandrojenik tedavi sonrası bilişsel işlevler sırasındaki beyin aktivitesinin değiştiği gösterilmiştir.[140] Eğitim düzeyi açısından benzer gruplarda bile işsizliğin PKOS grubunda daha fazla olması, PKOS'lularda DEHB başta olmak üzere nörogelişimsel bozuklukların akademik, sosyal ve mesleki işlevsellikte bozulmaya neden olmasından kaynaklanabilir.

Erken doğum ve küvözde kalma öyküsü olan bebeklerin nörogelişimsel bozuluklar açısından risk altında olduğu bilinmektedir.[175] PKOS'un nörogelişimsel temeli üzerine yapılan araştırmalarda perinatal etmenlerden düşük doğum ağrılığı veya

yüksek doğum ağırlığı ile ilişki bulan çalışmalar[176] olmakla birlikte doğum ağırlığı, gestasyonel yaş, prematurite veya postterm doğumla ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur.[177] Bu çalışmalarda doğum sonrası küvöz öyküsüne ait bilgi yoktur. Bizim araştırmamızda, nörogelişimsel bozukluklara yönelik alınan gelişimsel öyküde gestasyonel yaş, doğum sonrası yoğun bakım ünitesinde kalma öyküsü, yürüme ve konuşma zamanı, okuma ve yazma zamanı ve okul başarısına yönelik hastaların kendilerinden alınan bilgiye göre gruplar arası fark yoktur. Perinatal risk etmenlerine yönelik bilgi yazındaki bilgiler ile tutarlıdır. Doğum sonrası küvöz öyküsü PKOS grubunda daha sık olmakla birlikte bu istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada katılımcıların çoğunluğu doğum ağırlıklarını bilmediği için bu bilginin alınmamış olması ve diğer bilgilerin de ebeveynleri yerine katılımcıların kendilerinden alınması bir kısıtlılık olup bu sonuca neden olmuş olabilir. Gelişim basamakları ve okul başarısına ilişkin bir araştırma mevcut yazında bulunmamıştır, ancak PKOS grubunda eğitim düzeyinin daha düşük olduğunu söyleyen yayınlar olduğu gibi fark bulmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır.[173,174]

Prenatal androjen maruziyetine ilişkin sağ ve sol el 2D/4D oranlarına bakıldığında PKOS grubu ve kontrol grubun arasında fark bulunmamıştır. Catrall ve arkadaşları tarafından yapılan vaka kontrol çalışmasında dijital kumpasla ölçülen hem sağ hem de sol el 2D/4D oranları PKOS grubunda daha düşük bulunmuştur.[178] Roy ve arkadaşlarının yaptığı daha geniş örneklemli bir araştırmada yine dijital kumpas kullanılmış ve her iki el 2D/4D oranlarının PKOS grubunda kontrollere göre bu oranın daha düşük olduğu bildirilmiştir.[179] Ancak bu bulguların tersine, parmak oranları ile PKOS'un 4 fenotipi arasındaki ilişkiyi ve PKOS grubunun kontrol grubu ile farkını inceleyen bir araştırmada ise dijital kumpasla yapılan ölçümlerle 2D/4D oranları açısında PKOS ve kontrol grubuarasında ve 4 farklı PKOS fenotipi arasında fark bulunmamıştır.[180] Bu çelişkili bulgular üzerine Lujan ve arkadaşları araştırmalarını ilerletmiş ve parmak uzunluğu ölçümünde daha hassas bir yöntem olan bilgisayar destekli bir ölçüm kullanmıştır. PKOS grubu ve kontroller arasında fark olmadığı sonucuna ulaşmakla birlikte üçüncü bir grup olarak erkekler eklendiğinde erkeklerin anlamlı şekilde düşük parmak oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.[181] Kadın ve erkeklerde 2D/4D oranlarında farklar olduğu bilinmekle birlikte bu oranın androjen maruziyetine yönelik ne derecede tutarlı bir gösterge olduğu şüphelidir.[171] Bunu

netleştirmek amacıyla kız bebeklerde 2D/4D oranı ile maternal ve umblikal androjen düzeylerinin değerlendirildiği prospektif kohort çalışmada 2D/4D oranı ve androjen düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır[182]. Prenatal androjen maruziyetine yönelik parmak oranlarının ölçülmesi maliyetsiz ve kolay bir yöntem olmakla birlikte, geçerliliğine yönelik bilgiler net değildir. Araştırmamızda sol el 2D/4D oranı iki grup arasında farklı olsa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum 2D/4D oranının prenatal androjen düzeyini yeterice iyi yansıtmayan bir parametre olabilmesinden, örneklem küçüklüğünden veya yöntemde daha hassas ölçüm sağlayan bilgisayar bazlı ölçüm yerine dijital kumpas kullanılmasına bağlı olabilir. Bu nedenle, iki grup arasında fark bulunmaması, 2D/4D oranının PKOS için karakteristik olmayabileceği için prenatal androjenin PKOS gelişiminde rolünün olmadığı anlamına gelmemektedir.

Mevcut androjen düzeyini belirlemek için kullanılan hirsutizmin değerlendirildiği FG skorları ile BKİ açısında iki grup arasında anlamlı bir fark olup, PKOS grubunda FG skoru ve BKİ yüksek ve birbirleri korele bulunmuştur. PKOS hiperandrojenik bir tablo olup, metabolik sendroma yatkınlık söz konusu olduğu için bu beklenen bir sonuçtur.[183] Çalışmamızdaki bulgular, yazındaki bilgiler ile tutarlıdır.

Örneklemimizde Eksen-I tanı varlığı PKOS grubunda %25, kontrol grubunda %15,4 olarak tespit edilmiştir. PKOS grubunda daha fazla Eksen-I tanısı mevcut olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yazında PKOS'lu hastalarda psikiyatrik hastalıkların yaygınlığına yönelik oranlar oldukça değişkendir. Şahingöz ve arkadaşlarının SCID-I görüşmesi ile Eksen-I tanılarının değerlendirildiği çalışmada PKOS grubunun %28,8, kontrol grubunun %15,1'inde Eksen I tanısı tespit edilmiş olup bu çalışmamızdaki sonuçlar ile tutarlıdır.[184] Rassi ve arkadaşlarının yaptığı küçük örneklemli bir araştırmada ise PKOS hastalarında psikiyatrik eştanı prevalansı %57 oranında bulunmuştur.[185] Bu oranlar yazındaki mevcut araştırmalardaki örneklem boyutu ve kullanılan yöntemler nedeniyle oldukça değişkendir. PKOS hastalarının özellikle klinik düzeyde anlamlı depresyon ve anksiyete belirtilerinin olduğu ve tanı riskinin arttığı bilinmektedir.[147] Ancak araştırmamızda PKOS grubunda depreyon tanısı konan hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç muhtemelen araştırma yöntemimizde bilinen psikiyatrik tanı ve tedavisi olanların araştırmaya dahil

edilmemiş olmasından kaynaklanmakta ve araştırmamızdaki yaygınlık oranlarının tüm PKOS grubuna genellenemeyeceği anlamına gelmektedir. Ayrıca araştırmamızda DEHB ve otistik özellikler ile zihin kuramı değerlendirmesinde komorbid diğer tanılar karıştırıcı etmen olabileceği için iki grubun bu açıdan benzer özelliklere sahip olması bu araştırmanın incelediği alanlar ve test sonuçlarının güvenilirliği açısından istenen bir özelliktir.

Araştırmamızda erişkin dönemdeki DEHB belirtilerini taramaya yönelik ASRS, çocukluk dönemindeki belirtileri sorgulmaya yönelik de WUDÖ kullanılmıştır. ASRS ölçeğinin hem dikkat eksikliği hem hiperaktivite dürtüsellik alt ölçek skorları hem de toplam puanı PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. WUDÖ'de ise irritabilite, depresyon, dikkat eksikliği alt ölçek skorları ve toplam puan PKOS grubunda yüksek bulunmuştur. Yazında PKOS'lu kadınlarda DEHB tanısına yönelik araştırma sayısı çok azdır ve veriler tutarsızdır. Cesta ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı toplum tabanlı kohort çalışmasında PKOS'lu kadınlarda DEHB açısından artmış risk araştırılmış ve ilk analizlerde anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak ek psikiyatrik tanı varlığı üzerinden düzeltilmiş analizler sonrasında artmış risk olmadığı tespit edilmiştir.[21] Oysa hem PKOS'ta hem de DEHB'de ek psikiyatrik tanı oranı oldukça yüksek ve tablo oldukça heterojen olup klinik araştırmalar gereklidir.

Hergüner ve arkadaşlarının araştırmasında, değerlendirme için ASRS ve WUDÖ kullanılmış, her iki ölçek toplam puanlarının bulgularımıza benzer şekilde PKOS grubunda kontrollere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiş olmakla birlikte bu araştırmanın en büyük kısıtlılığı klinik görüşme yapılmamasıdır. Hergüner ve arkadaşlarının çalışmasında alt ölçek skorlarına bakıldığında ASRS'de sadece hiperaktivite ve dürtüsellik, WUDÖ'de ise dürtüsellik alt ölçeklerinde puanlar anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hem erişkinlik hem de çocukluk çağı dikkat eksikliği puanları arasında ise fark bulunmamış olan araştırmada androjen maruziyeti ile ilişkili olarak hiperaktivite ve dürtüselliğin PKOS'ta daha fazla olabileceğini vurgulanmıştır.[8] Bizim araştırmamızda bu bulgulardan farklı olarak her iki alanda skorlar anlamlı yüksek olmakla birlikte özellikle dikkat eksikliği belirtilerine ilişkin puanlar çok daha yüksektir. Androjenin beyin üzerindeki etkisi, sadece prenatal dönemdeki organizasyonel değişikliklerle sınırlı olarak düşünülmemelidir, ergenlik ya da erişkinlikteki androjen artışı yürütücü işlevleri bozabilmektedir.[186] PKOS'lu

kadınlarda bilişsel işlevlerde bozulma olduğunu[139] veya bozulma olmasa bile antiandrojenik tedavi sonrası bilişsel işlevler sırasındaki beyin aktivitesinde değişiklikler olduğunu gösteren daha güncel yayınlar mevcuttur.[140] Bu bulgular özellikle dikkat eksikliğine yönelik puanların çok daha anlamlı bulunduğu çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda DEHB'ye yönelik tarama ölçek puanları değerlendirilmekle birlikte tüm katılımcılara kesin tanının konması amacıyla erişkinlerde DEHB tanısına yönelik geliştirilmiş klinik görüşme olan DIVA 2.0 uygulanmıştır. PKOS grubunda 10 hastaya (%19,2), kontrol grubunda ise 3 kişiye (%5,7) DEHB tanısı konmuş olup, PKOS grubunda anlamlı şekilde DEHB tanısı daha fazla bulunmuştur. DEHB'nin genel nüfustaki yaygınlığı genç erişkinler için %5 olup, bu kontrol grubumuzun DEHB tanısı açısından genel nüfusu yansıttığını göstermektedir.[1] PKOS'lularda DEHB'nin yaygınlık oranlarını araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle araştırmamız klinik görüşme ile PKOS hastalarında DEHB tanısının yaygınlığını araştıran ilk çalışmadır.

Otizm ve PKOS ilişkisinin incelendiği Cherskov ve arkadaşlarının yaptığı geniş örneklemli bir araştırmada otizm tanılı kadınlarda PKOS prevelansının yüksek olduğu, PKOS'u olan kadınlara da otizm tanısı konma riskinin genel nüfusa göre fazla olduğu gösterilmiştir.[154] PKOS'lu kadınlarda otistik özelliklerin OSA ile değerlendirildiği Hergüner ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasından toplam OSA puanı ve iletişim sorunları alt ölçeğinde kontrollerden daha yüksek puan almış olup otistik özelliklerin PKOS grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir.[15] Bizim çalışmamızda otistik özellikleri değerlendirmek için OSA kullanılmış, OSA'nın toplam puanının PKOS grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu Hergüner ve arkadaşlarının çalışması ile tutarlı olmakla birlikte, bizim çalışamamızda alt ölçeklerde gruplar arası fark bulunmamıştır. Zihin kuramı becerilerini değerlendirmek için yapılan GZOT değerlendirmesinde ise kontrol grubu anlamlı şekilde PKOS grubundan daha yüksek puan almıştır. Yazında PKOS grubunda sosyal biliş işlevlerini ölçen herhangi başka bir araştırmaya rastlanmamış olup, araştırmamız sonuçları PKOS'lu kadınların sosyal biliş işlevlerinin bozulduğuna işaret etmektedir.

Nöropsikiyatrik değerlendirme için uygulanan WAIS-R alt testlerinde PKOS ve kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır. PKOS ve kontrol grubu arasında Wechsler Kısaltılmış Zeka Ölçeği'nin kullanıldığı daha küçük örneklemli başka bir araştırmada düz sayı dizisi, ters sayı dizisi ve benzerlik alt ölçek performansı PKOS grunun anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.[139] Araştırmamızda fark bulunmaması farklı ve güncelliği daha düşük bir test kullanılmasından veya iki grubun eğitim düzeyi açısından benzer olmasından kaynaklanabilir.

Araştırmamızda kullanılan ölçek puanları ile kıllanma düzeyinin belirlendiği FG skoru, 2D/4D oranları ilişkisi incelendiğinde kıllanma düzeyi ile OSA skoru arasında doğrusal, kıllanma düzeyi ile GZOT arasında ise ters yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kız ve erkeklerle yapılan Chapman ve arkadaşlarının çalışmasında fetal androjen düzeyi ile GZOT skoru arasında negatif bir ilişki bulunmuştur.[109] Ancak 2D/4D oranları ile ölçek puanları arasında ilişki saptanmamıştır. Bu muhtemelen parmak oranlarının ölçüm yöntemine ya da bu oranın kadınlarda prenatal androjen maruziyetinin değerlendirilmesi için yeterince hassas bir değerlendirme olmamasına bağlıdır. Sağlıklı kadınlara tek doz testosteron uygulaması sırasında GZOT uygulanarak yapılan görüntüleme çalışmasında ise sosyal biliş ağındaki aktivitenin bozulduğu tespit edilmiştir.[187] Araştırmamızda FG skorlarının artmasıyla yani hiperandrojenizm ile zihin kuramı becerilerinde bozulma arasında ilişki olması, yazındaki bu bilgiyle tutarlıdır.

Bu tez araştırmasının en güçlü yanı tüm katılımcıların önce öz değerlendirme ölçekleri ile sonra da klinik görüşme ile DEHB açısından değerlendirilmiş olmasıdır. DEHB dışında OSA ve GZOT ile birlikte otistik belirtiler ve zihin okuma becerileri gruplar arasında kıyaslanmıştır. PKOS tanılı kadınlarda zihin kuramı becerilerini araştıran yazındaki ilk araştırmadır. Ayrıca DEHB bulguları, otistik özellikler ve zihin kuramı becerilerinin androjen düzeyleri ile ilişkisi ise prenatal ve mevcut androjen düzeylerini değerlendirmeye yönelik maliyetsiz ve klinikte kolaylıkla uygulanabilecek yöntemler kullanılarak araştırılmıştır. Bu bağlamda nörogelişimsel bozukluklar ve PKOS arasındaki ilişkiyi ve bu sonuçların androjenle ilişkisini bir arada aynı örneklem grubunda araştıran ilk çalışmadır.

Bu tez araştırmasının en önemli kısıtlılığı ise örneklem sayısının küçük olması ve OKS kullanan kadınların çalışmaya dahil edilmiş olmasıdır. Araştırmada hem hasta hem de kontrol grubu aynı evrenden alınması güçlü bir özellik olmakla birlikte sonuçlar genel nüfusa genellenemeyebilir. Nörogelişimsel bozukluklar grubunda pek çok bozukluk yer almakla birlikte bu araştırmada sadece bir kısmı değerlendirilmiştir. 2D/4D oranları ve FG skorlaması androjen düzeylerini değerlendirmeye yönelik maliyetsiz yöntemler olmakla birlikte güvenilirlikleri sınırlıdır. Kanda hormon düzeylerinin ölçümü ise daha pahalı ancak daha güvenilir yöntem olup bu çalışmada değerlendirilmemiş olması ve parmak oranlarının bilgisayar yerine dijital kumpasla ölçülmesi de araştırmanın kısıtlılıklardandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez araştırmasına PKOS tanılı 52 kadın hasta ve kontrol grubu olarak PKOS tanısı olmayan 52 kadın kontrol dahil edilmiştir. Her iki grup DEHB tanısı, otistik özellikler ve zihin kuramı becerileri yönünden değerlendirilip bu bulguların androjen maruziyeti ile ilişkisine bakılmıştır. Bu amaçla tüm katılımcılara ASRS, WUDÖ, OSA ve GZOT uygulanmış, klinik değerlendirme amacıyla SCID-I ve DIVA 2.0 yapılmış, nöropsikiyatrik profil olarak WAIS-R'ın sayı dizisi, yargılama, şifre ve benzerlik alt ölçekleri uygulanmıştır. Prenatal androjen maruziyeti açısından tüm katılımcıların 2D/4D parmak oranları alınmış, şu anki androjen düzeylerini değerlendirmek için kıllanma FG skorlamasına göre değerlendirilmiştir. Androjen değişkenleri ile diğer ölçek skorlarının ilişkisine bakılmıştır.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, PKOS'lu olguların WUDÖ toplam ve irritabilite, depresyon ve dikkat eksliği alt ölçeklerinde; ASRS'de ise hem toplam hem de her iki alt ölçekte de daha yüksek puanlar aldıkları saptanmış ve DIVA 2.0. değerlendirme sonrası DEHB tanısının PKOS grubunda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak OSA ve GZOT skorları PKOS grubunda daha yüksek bulunmuş olup PKOS grubunun kontrollere göre daha fazla otistik belirtilere sahip olduğu ve zihin kuramı becerilerinin daha bozuk olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Prenatal androjen maruziyeti açısından 2D/4D oranlarında gruplar arası fark bulunmamış, o anki hiperandrojenik etkiyi değerlendirmek kıllanma düzeyinin değerlendirildiği FG skorlarına göre PKOS grubunda anlamlı şekilde hirsutizm saptanmıştır. PKOS grubunda hirsutizm düzeyleri ile otistik özellikler arasında pozitif yönde, zihin okuma becerileri ve WAIS-R'ın tüm alt ölçeklerinde negatif yönlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak ana hipotezimizle uyum olarak PKOS'lu kadınlarında DEHB tanısının ve otistik özelliklerin daha fazla olduğu, zihin kuramı becerilerinin ise bozuk olduğu, bu bulguların androjenle ilişkisine bakıldığında ise kıllanma düzeyi ile otisik özellikler arasında pozitif yönlü, zihin okuma becerileri ve WAIS-R alt ölçekleri ile de negatif yönlü ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Prenatal androjen maruziyeti açısından değerlendirilen 2D / 4D değerlerinde PKOS grubunda fark olduğuna dair hipotezimiz doğrulanmamış ve 2D / 4D oranları ile herhangi bir ölçek puanı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum 2D / 4D oranının kadınlarda

prenatal androjen maruziyetini değerlendirmek için yeterince hassas bir yöntem olmamasından kaynaklanabilir.

Bilimsel yazında PKOS'u olan kadınların çocuklarında nörogelişimsel bozuklukların arttığına dair pek çok yayın olmakla birlikte, PKOS'lu kadınların kendilerinde nörogelişimsel bozukluğu araştıran kısıtlı sayıda epidemiyolojik ve ölçek değerlendirme araştırması mevcuttur. Çalışmamız PKOS'u olan kadınlarda DEHB'nin yaygınlığını klinik görüşme ile kesitsel olarak inceleyen ve buna ek olarak PKOS'lu kadınlarda otistik özellikler ile zihin okuma becerilerini değerlendiren ilk çalışma olması yönünden oldukça kıymetlidir. Hem nörogelişimsel bozukluklar hem PKOS etiyolojisi halen tam aydınlatılamamış, çok etmenli, heterojen kliniğe sahip ve ek psikiyatrik tanıların sıklıkla eşlik ettiği tablolardır. Bu nedenle PKOS grubunu takip eden hekimlerin Konsultasyon Liyezon Psikiyatrisi ile ortaklaşa çalışması bu açıdan oldukça önemlidir.

PKOS'un DEHB başta olmak üzere nörogelişimsel bozukluklarla olan ilişkisi, bu olgulardaki akademik, sosyal ve mesleki işlevsellikteki bozulmanın bir kısmını açıklayabilir ve DEHB tedavisi ile bu hastaların işlevselliğinde düzelme olabilir. Ayrıca androjenlerin bilişsel işlevlere etkisi değerlendirilerek PKOS fenotipine göre tedavi düzenlemesi yapılabilir. DEHB'li erişkin kadınların PKOS açısından değerlendirilmesi de etiyolojide nöroendokrin sistemin rolünü araştırmak açısından önemlidir. Araştırmamızın sonuçlarının desteklenmesi için PKOS'lu olguların nörogelişimsel bozukluklar yönünden klinik olarak değerlendirildiği ve ek olarak özellikle DEHB'li kadınlarda PKOS tanı sıklığını araştıran daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Polikistik Over Sendromu'nda Nörogelişimsel Bozukluklar ve Androjen Maruziyeti

Giriş ve Amaç: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve otizm spektrum bozukluğu (OSB), erkeklerde daha sık görülen, bu nedenle etiyolojide androjen maruziyetinin araştırıldığı nörogelişimsel bozukluklardır. Polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrojenizm ile karakterize, kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlar DEHB tanısı, otistik özellikler ve zihin kuramı becerileri açısından kontrol grubu ile karşılaştılarak PKOS ve nörogelişimsel bozukluklar arasındaki ilişki ve androjen maruziyeti araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 52 PKOS tanılı kadın hasta ve 52 PKOS tanısı olmayan, adetleri düzenli kadın kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcılara Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ), Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Öz Bildirim Ölçeği (ASRS), Otizm Spektrum Anketi (OSA), Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT) uygulanmıştır. Yapılandırılmış Klinik Görüşme Formu (SCID-I) ve Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0) ile klinik değerlendrime yapılmıştır. Nöropsikiyatrik test olarak Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu'nun (WAIS-R) sayı dizisi, yargılama, benzerlik ve şifre alt testleri uygulanmıştır. Prenatal androjen düzeyleri 2. ve 4. parmak oranlarıyla (2D/4D), şu anki androjen düzeyi Ferriman-Gallwey (FG) skoru ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: WUDÖ ve ASRS toplam puanları PKOS grubunda kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PKOS grubunun WUDÖ'de irritabilite, depresyon ve dikkat eksikliği, ASRS'de ise dikkat eksikliği ve hiperaktivite-dürtüsellik alt ölçek puanlarının daha fazla olduğu saptanmıştır. DIVA 2.0. ile yapılan yapılandırılmış görüşmeye göre DEHB tanısı PKOS grubunda anlamlı olarak daha fazladır. OSA toplam puanları PKOS grubunda daha yüksek bulunurken buna paralel olarak GZOT skorları PKOS grubunda daha düşüktür. İki grupta WAIS-R alt test puanları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. 2D/4D oranları açısından gruplar arası fark bulunmamıştır. FG skoru PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksektir. PKOS grubunda FG skoru ile GZOT ve WAIS-R alt testleri ile ters; OSA ile doğrusal ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda PKOS hastalarında DEHB tanısının ve otistik özelliklerin kontrollere göre daha fazla olduğu; zihin kuramı becerilerinin daha bozuk olduğu görülmektedir. Androjen maruziyetinin hem PKOS hem de nörogelişimsel bozuklukların gelişimde önemli bir etiyolojik etmen olduğu düşünüldüğünde, iki grup hastalık arasında bir ortaklık olabileceğine işaret etmektedir. PKOS'lu kadınların daha fazla bilişsel yakınma ve psikiyatrik açıdan daha fazla belirti yaşadığı düşünüldüğünde, nörogelişimsel bozukluklar açısından değerlendirilmesi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi adına önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Androjen maruziyeti, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuluğu, nörogelişimsel bozukluklar, otistik özellikler, polikistik over sendromu

SUMMARY

Neurodevelopmental Disorders and Androgen Exposure in Polycystic Ovary Syndrome

Introduction and Aim: Attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) are neurodevelopmental disorders that are more common in males and therefore androgen exposure is investigated in the etiology. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrinopathy in women, characterized by hyperandrogenism. In this study, women with PCOS were compared with the control group in terms of ADHD diagnosis, autistic traits and theory of mind ability, and the relationship between PCOS and neurodevelopmental disorders and androgen exposure was scrutinized.

Method: 52 women with PCOS diagnosis and 52 women without PCOS diagnosis and regular menses were included in the study. Wender Utah Rating Scale (WURS), Adult Attention Deficit and Hyperactivity Disorder Self-Report Scale (ASRS), Autism Spectrum Quotient (AQ), Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) were applied to all participants. Clinical evaluation was performed using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) and the Diagnostic Interview for ADHD in Adults (DIVA 2.0). The digit spam, comprehension, similarities, and digit symbol subtests of the Weschler Adult Intelligence Scale for Adults (WAIS-R) were applied as a neuropsychiatric test. Prenatal androgen levels were evaluated with the 2nd and 4th digit ratios (2D / 4D), and the current androgen level was evaluated by the Ferriman-Gallwey (FG) score.

Results: WURS and ASRS total scores were found to be significantly higher in the PCOS group compared to the controls. It was determined that the PCOS group had higher irritability, depression and attention deficit subscale scores in WURS, and attention deficit and hyperactivity-impulsivity subscale scores in ASRS. According to the structured interview with DIVA 2.0., the diagnosis of ADHD is significantly higher in the PCOS group. While AQ total scores were higher in the PCOS group, parallel to this, the RMET scores were lower in the PCOS group. There was no significant difference between the WAIS-R subtest scores in the two groups. There was no difference between the groups in terms of 2D / 4D ratios. The FG score is significantly higher in the PCOS group. In the PCOS group, FG score was reversed with RMET and WAIS-R subtests; a linear relationship was found with AQ.

Conclusion: In our study, ADHD diagnosis and autistic traits were higher in PCOS patients compared to controls; theory of mind ability seem to be more impaired. Considering that androgen exposure is an important etiological factor in the development of both PCOS and neurodevelopmental disorders indicates that there may be a partnership between the two groups of diseases. Considering that women with PCOS experience more cognitive complaints and psychiatric symptoms, evaluation of neurodevelopmental disorders may be important in terms of developing treatment strategies.

Keywords: Androgen exposure, attention deficit hyperactivity disorder, autistic traits, neurodevelopmental disorders, polycystic ovary syndrome

KAYNAKLAR

1. Willcutt EG. The Prevalence of DSM-IV Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):490-499.

2. Faraone S V., Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine*. 2006;36(2):159-165.

3. Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, Gondro C, Henders AK, Lynskey M, Martin NG, Duffy DL. Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Australian Adults: Prevalence, Persistence, Conduct Problems and Disadvantage. *PLoS ONE*. 2012;7(10).

4. Wang LJ, Chou MC, Chou WJ, Lee MJ, Lee SY, Lin PY, Lee YH, Yang YH, Yen CF. Potential role of pre- and postnatal testosterone levels in attention-deficit/hyperactivity disorder: Is there a sex difference? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:1331-1339.

5. Davies W. Sex differences in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Candidate genetic and endocrine mechanisms. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014;35(3):331-346.

6. Filová B, Ostatníková D, Celec P, Hodosy J. The effect of testosterone on the formation of brain structures. *Cells Tissues Organs*. 2013;197(3):169-177.

7. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated with Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(6):2116-2125.

8. Hergüner S, Harmanci H, Toy H. Attention deficithyperactivity disorder symptoms in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Psychiatry in Medicine*. 2015;50(3):317-325.

9. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Ed.).*; 2013.

10. Vannucchi G, Masi G, Toni C, Dell'Osso L, Marazziti D, Perugi G. Clinical features, developmental course, and psychiatric comorbidity of adult autism spectrum disorders. *CNS Spectrums*. 2014;19(2):157-164.

11. Hu VW, Sarachana T, Kyung SK, Nguyen AT, Kulkarni S, Steinberg ME, Luu T, Lai Y, Lee NH. Gene expression profiling differentiates autism case-controls and phenotypic variants of autism spectrum disorders: Evidence for circadian rhythm dysfunction in severe autism. *Autism Research*. 2009;2(2):78-97.

12. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(18):e6696.

13. Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, Allison C, Banerjee-Basu S, Baron-Cohen S. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and asperger syndrome. *Autism Research*. 2009;2(3):157-177.

14. Palomba S, Marotta R, Di Cello A, Russo T, Falbo A, Orio F, Tolino A, Zullo F, Esposito R, La Sala GB. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study. *Clinical endocrinology*. 2012;77(6):898-904.

15. Hergüner S, Harmanci H, Hergüner A, Toy H. Autistic traits in women with polycystic ovary syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2012;6(3):1019-1022.

16. Homburg R, Gudi A, Shah A, M Layton A. A novel method to demonstrate that pregnant women with polycystic ovary syndrome hyper-expose their fetus to androgens as a possible stepping stone for the developmental theory of PCOS. A pilot study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2017;15(1):61.

17. Gore AC, Martien KM, Gagnidze K, Pfaff D. Implications of prenatal steroid perturbations for neurodevelopment, behavior, and autism. *Endocrine reviews*. 2014;35(6):961-991.

18. Schwarz E, Guest PC, Rahmoune H, Wang L, Levin Y, Ingudomnukul E, Ruta L, Kent L, Spain M, Baron-Cohen S, Bahn S. Sex-specific serum biomarker patterns in adults with Asperger's syndrome. *Molecular psychiatry*. 2011;16(12):1213-1220.

19. Katsigianni M, Karageorgiou V, Lambrinoudaki I, Siristatidis C. Maternal polycystic ovarian syndrome in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*. 2019.

20. Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS? *Human Reproduction Update*. 2017;23(4):421-432.

21. Cesta CE, Månsson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landén M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:196-203.

22. Thapar A, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. In: *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry: Sixth Edition*. John Wiley and Sons Ltd; 2015:31-40.

23. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A review of heterogeneity in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019;13(February):1-12.

24. Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2010;2(4):241-255.

25. Bradley C. The Behavior of Children Receiving Benzedrine. *American Journal of Psychiatry*. 1937;94(3):577-585.

26. Brown W. Images in Psychiatry: Charles Bradley MD, 1902-1979. *Am J Psychiatry*. 1998;155:968.

27. Zorlu A, Unlu G, Cakaloz B, Zencir M, Buber A, Isildar Y. The Prevalence and Comorbidity Rates of ADHD Among School-Age Children in Turkey. *Journal of Attention Disorders*. 2020;24(9):1237-1245.

28. Biederman J, Mick E, Faraone S V., Braaten E, Doyle A, Spencer T, Wilens TE, Frazier E, Johnson MA. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in ... *Am J Psychiatry*. 2002;159(January):36-42.

29. Birligi APKE (Çevir. *Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, Gözden Geçirilmiş Dördüncü Baskı (DSM-4-TR)*. Ankara: Hekim Yayınlar Birliği; 2000.

30. Gül H, Öncü Çetinkaya B. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Etyolojisinde Çevresel Etkenler. *Psikiyatride Guncel Yaklasimlar - Current Approaches in Psychiatry*. 2018;10(2):138-175.

31. Bıederman J, Faraone S V., Keenan K, Knee D, Tsuang Mt. Family-Genetic and Psychosocial Risk Factors in DSM-III Attention Deficit Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1990;29(4):526-533.

32. Biederman J, Faraone S V., Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, Sprich-Buckminster S, Ugaglia K, Jellinek MS, Steingard R, Spencer T, Norman D, Kolodny R, Kraus I, Perrin J, Keller MB, Tsuang MT. Further Evidence for Family-Genetic Risk Factors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Patterns of Comorbidity in Probands and Relatives in Psychiatrically and Pediatrically Referred Samples. *Archives of General Psychiatry*. 1992;49(9):728-738.

33. Faraone S V., Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJS, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15020.

34. Güney E, Fatih Ceylan M, İşeri E. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunda Aday Gen Çalışmaları - Candidate Gene Studies of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry*. 2011;3(4):664-682.

35. Akutagava-Martins GC, Salatino-Oliveira A, Kieling CC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: Current findings and future directions. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013;13(4):435-445.

36. Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, McGough J, Makris S, Schantz S. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicology and Teratology*. 2014;44:30-45.

37. Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2013;54(1):3-16.

38. Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, Jaddoe V V., Hofman A, Verhulst FC, Ghassabian A. Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(9):838-845.

39. Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsøyr K. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases. *Biological Psychiatry*. 2017;81(5):452-459.

40. Adeyemo BO, Biederman J, Zafonte R, Kagan E, Spencer TJ, Uchida M, Kenworthy T, Spencer AE, Faraone S V. Mild Traumatic Brain Injury and ADHD: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of Attention Disorders*. 2014;18(7):576-584.

41. Pheula GF, Rohde LA, Schmitz M. Are family variables associated with ADHD, inattentive type? A case-control study in schools. *European Child and Adolescent Psychiatry*. 2011;20(3):137-145.

42. Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A narrative review. *Clinical Psychology Review*. 2015;40:15-27.

43. Martel MM, Klump K, Nigg JT, Breedlove SM, Sisk CL. Potential hormonal mechanisms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Major Depressive Disorder: A new perspective. *Hormones and Behavior*. 2009;55(4):465-479.

44. Wang L-J, Che C-K. The Potential Role of Neuroendocrine in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: *Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents*. InTech; 2013.

45. Giedd JN, Rapoport JL. Structural MRI of Pediatric Brain Development: What Have We Learned and Where Are We Going? *Neuron*. 2010;67(5):728-734.

46. Xavier Castellanos F, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Medical Association*. 2002;288(14):1740-1748.

47. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(5):540-549.

48. Hoogman M, Rijpkema M, Janss L, Brunner H, Fernandez G, Buitelaar J, Franke B, Arias-Vásquez A. Current self-reported symptoms of attention Deficit/Hyperactivity Disorder are associated with total brain volume in healthy adults. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31273.

49. Frodl T, Skokauskas N. Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2012;125(2):114-126.

50. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping*. 2010;31(6):904-916.

51. Biederman J, Mick E, Faraone S V. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(5):816-818.

52. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, Clasen L, Evans A, Giedd J, Rapoport JL. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(49):19649-19654.

53. Baykara HB. Otizm Spektrum Bozukluğunun Etiyolojisinde Genetik ve Epigenetik Etkenlerin Rolü. *Türkiye Klinikleri Child Psychiatry*. 2015;1(2):11-16.

54. Harris JC. The origin and natural history of autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*. 2016;19(11):1390-1391.

55. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, Park BY, Snyder NW, Schendel D, Volk H, Windham GC, Newschaffer C. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annual Review of Public Health*. 2017;38:81-102.

56. Lord C, Brugha TS, Charman T, Cusack J, Dumas G, Frazier T, Jones EJH, Jones RM, Pickles A, State MW, Taylor JL, Veenstra-VanderWeele J. Autism spectrum disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):1-23.

57. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2017;56(6):466-474.

58. Brugha TS, Spiers N, Bankart J, Cooper SA, McManus S, Scott FJ, Smith J, Tyrer F. Epidemiology of autism in adults across age groups and ability levels. *British Journal of Psychiatry*. 2016;209(6):498-503.

59. Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology. *Nature*. 2011;474(7351):380-386.

60. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders,. *NeuroImage*. 2009;47(2):764-772.

61. Zerbo O, Yoshida C, Gunderson EP, Dorward K, Croen LA. Interpregnancy interval and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2015;136(4):651-657.

62. Lyall K, Ashwood P, Van De Water J. Maternal Immune-Mediated Conditions, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay.

63. Lampi KM, Lehtonen L, Tran PL, Suominen A, Lehti V, Banerjee PN, Gissler M, Brown AS, Sourander A. Risk of autism spectrum disorders in low birth weight and small for gestational age infants. *Journal of Pediatrics*. 2012;161(5):830-836.

64. Moore GS, Kneitel AW, Walker CK, Gilbert WM, Xing G. Autism risk in small- and large-for-gestational-age infants. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Vol 206. Mosby Inc.; 2012:314.e1-314.e9.

65. Öztop DB, Aydemir H. Otizm ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğunun Hormonlarla İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Psychiarty*. 2014;7(3):91-96.

66. Baron-Cohen S, Lombardo M V., Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, Knickmeyer R. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? *PLoS Biology*. 2011;9(6):e1001081.

67. Elsabbagh M, Johnson MH. Autism and the Social Brain: The First-Year Puzzle. *Biological Psychiatry*. 2016;80(2):94-99.

68. Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DGM. Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*. 2015;14(11):1121-1134.

69. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biological Psychiatry*. 2005;57(2):126-133.

70. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*. 2008;31(3):137-145.

71. Ecker C, Schmeisser MJ, Loth E, Murphy DG. Neuroanatomy and neuropathology of autism spectrum disorder in humans. In: *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*. Vol 224. Springer Verlag; 2017:27-48.

72. Blakemore SJ. The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008;9(4):267-277.

73. Ingersoll B, Wainer A. The Broader Autism Phenotype. In: *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014.

74. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2001;31(1):5-17.

75. Hurst RM, Mitchell JT, Kimbrel NA, Kwapil TK, Nelson-Gray RO. Examination of the reliability and factor structure of the Autism Spectrum Quotient (AQ) in a non-clinical sample. *Personality and Individual Differences*. 2007;43(7):1938-1949.

76. Wheelwright S, Auyeung B, Allison C, Baron-Cohen S. Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Molecular Autism*. 2010;1(1):10.

77. Baron-Cohen S, Bowen DC, Holt RJ, Allison C, Auyeung B, Lombardo M V., Smith P, Lai M-C. The "Reading the Mind in the Eyes" Test: Complete Absence of Typical Sex Difference in ~400 Men and Women with Autism. Yamasue H, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(8):e0136521.

78. Köse S. Otizm Spektrum Bozukluğunda Nörobilişsel Süreçlerin Nedensel Rolü. *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry*. 2015;1(2):17-29.

79. Thye MD, Murdaugh DL, Kana RK. Brain Mechanisms Underlying Reading the Mind from Eyes, Voice, and Actions. *Neuroscience*. 2018;374:172-186.

80. Molenberghs P, Johnson H, Henry JD, Mattingley JB. Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016;65:276-291.

81. Adams RB, Rule NO, Franklin RG, Wang E, Stevenson MT, Yoshikawa S, Nomura M, Sato W, Kveraga K, Ambady N. Cross-cultural reading the mind in the eyes: An fMRI investigation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2010;22(1):97-108.

82. Gunther Moor B, Op de macks ZA, Güroğlu B, Rombouts SARB, Van der molen MW, Crone EA. Neurodevelopmental changes of reading the mind in the eyes. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2012;7(1):44-52.

83. Auyeung B, Lombardo M V., Baron-Cohen S. Prenatal and postnatal hormone effects on the human brain and cognition. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. 2013;465(5):557-571.

84. Vigil P, Orellana RF, Cortés ME, Molina CT, Switzer BE, Klaus H. Endocrine modulation of the adolescent brain: A review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 2011;24(6):330-337.

85. Schulz KM, Molenda-Figueira HA, Sisk CL. Back to the future: The organizational-activational hypothesis adapted to puberty and adolescence. *Hormones and Behavior*. 2009;55(5):597-604.

86. Day DB, Collett BR, Barrett ES, Bush NR, Swan SH, Wang C, Sathyanarayana S. Prenatal sex hormones and behavioral outcomes in children. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;113(December 2019):104547.

87. Collaer ML, Hines M. Human Behavioral Sex Differences: A Role for Gonadal Hormones During Early Development? *Psychological Bulletin*. 1995;118(1):55-107.

88. Hines M. *Brain Gender*. Vol 9780195188. Oxford University Press; 2004.

89. Lemaître H, Crivello F, Grassiot B, Alpérovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*. 2005;26(3):900-911.

90. Witte AV, Savli M, Holik A, Kasper S, Lanzenberger R. Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. *NeuroImage*. 2010;49(2):1205-1212.

91. Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Steroids and glial cell function. *Glia*. 2006;54(6):485-498.

92. Sá SI, Lukoyanova E, Madeira MD. Effects of estrogens and progesterone on the synaptic organization of the hypothalamic ventromedial nucleus. *Neuroscience*. 2009;162(2):307-316.

93. Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RCW, Pol HEH, van Honk J. Sex steroids and connectivity in the human brain: A review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(8):1101-1113.

94. Arnett AB, Pennington BF, Willcutt EG, Defries JC, Olson RK. Sex differences in ADHD symptom severity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2015;56(6):632-639.

95. Altemus M, Sarvaiya N, Neill Epperson C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2014;35(3):320-330.

96. Savic I, Frisen L, Manzouri A, Nordenstrom A, Lindén Hirschberg A. Role of testosterone and Y chromosome genes for the masculinization of the human brain. *Human Brain Mapping*. 2017;38(4):1801-1814.

97. Körner LM, Pause BM, Meinlschmidt G, Tegethoff M, Fröhlich S, Kozlowski P, Rivet N, Jamey C, Reix N, Kintz P, Raul JS, Heil M. Prenatal testosterone exposure is associated with delay of gratification and attention problems/overactive behavior in 3-year-old boys. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;104:49-54.

98. Berenbaum SA, Bryk KK, Nowak N, Quigley CA, Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. *Endocrinology*. 2009;150(11):5119-5124.

99. Stevenson JC, Everson PM, Williams DC, Hipskind G, Grimes M, Mahoney ER. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms and digit ratios in a college sample. *American Journal of Human Biology*. 2007;19(1):41-50.

100. Roberts BA, Martel MM. Prenatal testosterone and preschool disruptive behavior disorders. *Personality and Individual Differences*. 2013;55(8):962-966.

101. Martel MM. Conscientiousness as a mediator of the association between

masculinized finger-length ratios and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009;50(7):790-798.

102. Lemiere J, Boets B, Danckaerts M. No association between the 2D:4D fetal testosterone marker and multidimensional attentional abilities in children with ADHD. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2010;52(9).

103. Liu J, Portnoy J, Raine A. Association between a marker for prenatal testosterone exposure and externalizing behavior problems in children. *Development and Psychopathology*. 2012;24(3):771-782.

104. Yu YZ, Shi JX. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2009;22(1):44-49.

105. Dorn LD, Kolko DJ, Susman EJ, Huang B, Stein H, Music E, Bukstein OG. Salivary gonadal and adrenal hormone differences in boys and girls with and without disruptive behavior disorders: Contextual variants. *Biological Psychology*. 2009;81(1):31-39.

106. Volman I, Toni I, Verhagen L, Roelofs K. Endogenous testosterone modulates prefrontal-amygdala connectivity during social emotional behavior. *Cerebral Cortex*. 2011;21(10):2282-2290.

107. van Wingen G, Mattern C, Verkes RJ, Buitelaar J, Fernández G. Testosterone reduces amygdala-orbitofrontal cortex coupling. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(1):105-113.

108. Nguyen TV, McCracken JT, Albaugh MD, Botteron KN, Hudziak JJ, Ducharme S. A testosterone-related structural brain phenotype predicts aggressive behavior from childhood to adulthood. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:109-118.

109. Chapman E, Baron-Cohen S, Auyeung B, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and empathy: evidence from the empathy quotient (EQ) and the "reading the mind in the eyes" test. *Social neuroscience*. 2006;1(2):135-148.

110. Manning JT, Baron-Cohen S, Ma SW, Sanders G. *The 2nd to 4th Digit Ratio and Autism*. Vol 43.; 2001.

111. Knickmeyer R, Baron-Cohen S, Fane BA, Wheelwright S, Mathews GA, Conway GS, Brook CGD, Hines M. Androgens and autistic traits: A study of individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Hormones and behavior*. 2006;50(1):148-153.

112. Lee BK, Arver S, Widman L, Gardner RM, Magnusson C, Dalman C, Kosidou K. Maternal hirsutism and autism spectrum disorders in offspring. *Autism Research*. 2017;10(9):1544-1546.

113. Ingudomnukul E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Knickmeyer R. Elevated rates of testosterone-related disorders in women with autism spectrum conditions. *Hormones and Behavior*. 2007;51(5):597-604.

114. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*. 2010;25(2):544-551.

115. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*. 2015;36(5):487-525.

116. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):270-284.

117. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, Andersen M, Azziz R, Balen A, Baye E, Boyle J, Brennan L, Broekmans F, Dabadghao P, Devoto L, Dewailly D, Downes L, Fauser B, Franks S, Garad RM, Gibson-Helm M, Harrison C, Hart R, Hawkes R, Hirschberg A, Hoeger K, Hohmann F, Hutchison S, Joham A, Johnson L, Jordan C, Kulkarni J, Legro RS, Li R, Lujan M, Malhotra J, Mansfield D, Marsh K, McAllister V, Mocanu E, Mol BW, Ng E, Oberfield S, Ottey S, Peña A, Qiao J, Redman L, Rodgers R, Rombauts L, Romualdi D, Shah D, Speight J, Spritzer PM, Stener-Victorin E, Stepto N, Tapanainen JS, Tassone EC, Thangaratinam S, Thondan M, Tzeng CR, Van Der Spuy Z, Vanky E, Vogiatzi M, Wan A, Wijeyaratne C, Witchel S, Woolcock J, Yildiz BO. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-1618.

118. Franks S, McCarthy MI, Hardy K, Skakkebæk NE, Aitken RJ, Swan S, De Muinck Keizer-Schrama S. Development of polycystic ovary syndrome: Involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology*. 2006;29(1):278-285.

119. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2018;29(12):841-852.

120. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: A developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction Update*. 2005;11(4):357-374.

121. Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Abbott DH. Adrenal hyperandrogenism is induced by fetal androgen excess in a rhesus monkey model of polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(12):6630-6637.

122. Xita N, Tsatsoulis A. Review: Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: Evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006;91(5):1660-1666.

123. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, Norman RJ. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update*. 2012;18(2):146-170.

124. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(4):1105-1120.

125. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Reviews*. 2000;21(4):363-392.

126. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JSE, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowtiz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2.

127. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: Implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;140(7):815-830.

128. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1961;21:1440-1447.

129. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale F, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force reportTask Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society*). *Fertility and Sterility*. 91:456-488.

130. Brennan K, Huang A, Azziz R. Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2009;91(5):1848-1852.

131. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2003;79(4):932-937.

132. Chang WY, Azziz R. Pathogenesis of Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Humana Press; 2008:281-294.

133. Escobar-Morreale HF. Diagnosis and management of hirsutism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1205(1):166-174.

134. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus de®nitions. *academic.oup.com*.

135. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, Escobar-morreale HF. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: A task force report from the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):334-352.

136. Mccarthy MM, Wright CL, Schwarz JM. New tricks by an old dogma: Mechanisms of the Organizational / Activational Hypothesis of steroid-mediated sexual differentiation of brain and behavior. 2009.

137. Schattmann L, Sherwin BB. Testosterone levels and cognitive functioning in women with polycystic ovary syndrome and in healthy young women. *Hormones and Behavior*. 2007;51(5):587-596.

138. Barnard L, Balen AH, Ferriday D, Tiplady B, Dye L. Cognitive functioning in polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(8-10):906-914.

139. Rees DA, Udiawar M, Berlot R, Jones DK, O'Sullivan MJ. White Matter Microstructure and Cognitive Function in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(1):314-323.

140. Soleman RS, Kreukels BPC, Veltman DJ, Cohen-Kettenis PT, Hompes PGA, Drent ML, Lambalk CB. Does polycystic ovary syndrome affect cognition? A functional magnetic resonance imaging study exploring working memory. *Fertility and Sterility*. 2016;105(5):1314-1321.e1.

141. Lai W, Li X, Zhu H, Zhu X, Tan H, Feng P, Chen L, Luo C. Plasma luteinizing hormone level affects the brain activity of patients with polycystic ovary syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;112:104535.

142. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Measures of health-related quality of life in pcos women: A systematic review. *International Journal of Women's Health*. 2018;10:397-408.

143. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics of North America*. 2018;53(3):407-420.

144. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: Biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):1565-1574.

145. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1).

146. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(1):145-152.

147. Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2017;32(5):1075-1091.

148. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, Morrow AS, Murad MH, Javed A. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018;62(2):318-325.

149. Markham JA. Sex steroids and schizophrenia. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2012;13(3):187-207.

150. Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM, Wang SL, Lu T, Shen CC. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: A nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):7-12.

151. Annagür BB, Kerimoglu ÖS, Tazegül A, Gündüz Ş, Gençoglu BB. Psychiatric comorbidity in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 41(8):1229-1233.

152. Lee I, Cooney L, Saini S, Smith ME, Allison KC, Dokras A. Increased risk of eating disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;106(3):e260-e261.

153. Moore AM, Campbell RE. Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017;46(May):1-14.

154. Cherskov A, Pohl A, Allison C, Zhang H, Payne RA, Baron-Cohen S. Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory. *Translational Psychiatry*. 2018;8(1).

155. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, Yusuf I, Larsson H, Almqvist C, D'Onofrio BM, Bulik CM, Fernández De La Cruz L, Mataix-Cols D, Landén M, Rosenqvist MA. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: Prenatal androgen exposure or genetic confounding? *Psychological Medicine*. 2019;(May).

156. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, Gardner RM. Maternal Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Offspring. *Biological Psychiatry*. 2017;82(9):651-659.

157. First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. *Biometrics Research Department*. 1997.

158. Ozkurkcugil A, Aydemir Ö, Yildiz, M., Esen Danaci, A., Köroğlu E. Adaptation to Turkish and reliability study of Structured Clinical Interview for Axial I disorders. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:233-236.

159. Kooij JJ FM. Diagnostic interview for ADHD in adults 2.0 (DIVA 2.0). Adult ADHD: Diagnostic assessment and treatment. 2010:33-99.

160. Ward M, Wender P, Reimherr F. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1993;150(6):885-890.

161. Öncü B, Ölmez Ş, Şentürk V. Wender-Utah Derecelendirme Ölçeği Türkçe Formunun Erişkin Dikkat Eksikliği Ve Hiperaktivite Bozukluğu'nda Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2005;16(4):252-259.

162. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Archives of General Psychiatry*. 2005;62(6):593-602.

163. Kessler RC, Adler LA, Gruber MJ, Sarawate CA, Spencer T, Van Brunt DL. Validity of the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) Screener in a representative sample og health plan members. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 2007;16(2):52-65.

164. Doğan S, Öncü B, Varol Saraçoğlu G, Küçükgöncü S. Erişkin dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu kendi bildirim ölçeği (ASRS-v1.1): Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2009;10(2):77-87.

165. Köse S, Bora E, Erermiş S, Aydın C. Otizm-Spektrum Anketi Türkçe formunun psikometrik özellikleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2010;11(3):253-260.

166. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, Raste Y, Plumb I. The "Reading the Mind in the Eyes" Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2001;42(2):241-251.

167. Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. *Another Advanced Test of Theory of Mind: Evidence from Very High Functioning Adults with Autism or Asperger Syndrome*. Vol 38.; 1997.

168. Yıldırım EA, Kaşar M, Güdük M, Ateş E, Küçükparlak İ, Özalmete EO. Gözlerden Zihin Okuma Testi'nin Türkçe Güvenirlik Çalışması •. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2011;22(3):177-186.

169. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale–Revised Manual*. New York: The Psychological Corporation; 1981.

170. Sezgin N, Baştuğ G, Yargıcı Karaağaç S, Yılmaz B. Wechsler Yetişkinler için Zekâ Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Türkiye Standardizasyonu: Ön çalışma. *Ankara Üniversitesi Dil ve Tarih-Coğrafya Fakültesi Dergisi*. 2014;54(1):451-480.

171. Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D:4D shows greater sex difference in the right hand. *American Journal of Human Biology*. 2010;22(5):619-630.

172. Hönekopp J. Digit Ratio 2D:4D in Relation to Autism Spectrum Disorders, Empathizing, and Systemizing: A Quantitative Review. *Autism Research*. 2012;5(4):221-230.

173. Sayyah-Melli M, Alizadeh M, Pourafkary N, Ouladsahebmadarek E, Jafari-Shobeiri M, Abbassi J, Kazemi-Shishvan M alsadat, Sedaghat K. Psychosocial Factors Associated with Polycystic Ovary Syndrome: a Case Control Study. *Journal of Caring Sciences*. 2015;4(3):225-231.

174. Annagür BB, Tazegül A, Akbaba N. Body image, self-esteem and depressive symptomatology in women with polycystic ovary syndrome. *Noropsikiyatri Arsivi*. 51:129-132.

175. Lorenz JM, Wooliever DE, Jetton JR, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 1998;152(5):425-435.

176. Davies MJ, March WA, Willson KJ, Giles LC, Moore VM. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood. *Human Reproduction*. 2012;27(5):1475-1480.

177. Sadrzadeh S, Painter RC, Lambalk CB. Developmental origins of polycystic ovary syndrome (PCOS), a case control study comparing birth weight in women with PCOS and control group. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(10):856-859.

178. Cattrall FR, Vollenhoven BJ, Weston GC. Anatomical evidence for in utero androgen exposure in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2005;84(6):1689-1692.

179. Roy R, Kundu R, Sengupta M, Som P. Association between digit length ratio (2D:4D) and polycystic ovarian syndrome (PCOS)—A study among eastern Indian population. *Journal of the Anatomical Society of India*. 2018;67:S14-S19.

180. Lujan ME, Bloski TG, Chizen DR, Lehotay DC, Pierson RA. Digit ratios do not serve as anatomical evidence of prenatal androgen exposure in clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2010;25(1):204-211.

181. Lujan ME, Podolski AJ, Chizen DR, Lehotay DC, Pierson RA. Digit ratios by computer-assisted analysis confirm lack of anatomical evidence of prenatal androgen exposure in clinical phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2010;8.

182. Hickey M, Doherty DA, Hart R, Norman RJ, Mattes E, Atkinson HC, Sloboda DM. Maternal and umbilical cord androgen concentrations do not predict digit ratio (2D:4D) in girls: A prospective cohort study. *Psychoneuroendocrinology*. 2010;35(8):1235-1244.

183. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina H, Chang RJ, Yildiz BO, Laven JSE, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on womens health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2012;27(1):14-24.

184. Sahingöz M, Uguz F, Gezginc K, Korucu DG. Axis I and Axis II diagnoses in women with PCOS. *General Hospital Psychiatry*. 2013;35(5):508-511.

185. Rassi A, Veras AB, Dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, De Ávila MAP, Nardi AE. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Comprehensive Psychiatry*. 2010;51(6):599-602.

186. Tobiansky DJ, Wallin-Miller KG, Floresco SB, Wood RI, Soma KK. Androgen regulation of the mesocorticolimbic system and executive function. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9(JUN):1.

187. Bos PA, Hofman D, Hermans EJ, Montoya ER, Baron-Cohen S, van Honk J. Testosterone reduces functional connectivity during the “Reading the Mind in the Eyes” Test. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:194-201.

EKLER

Ek-1 Sosyodemografik Veri Formu

Pkos Grubu / Kontrol Grubu

Adı soyadı:

Tarih:

Adres:

Telefon:

Doğum tarihi ve yeri:

Eğitim durumu (……) yıl

- 0)okula gitmemiş
- 1)ilkokul
- 2)ortaokul
- 3)lise
- 4) Üniversite, yüksekokul

Çalışma durumu: çalışıyor / çalışmıyor

Çalışma durumu açıklama:

Medeni durumu; evli\bekar

İlk adet yaşı:

Pkos tanı yaşı (sadece hastalar için):

Doğum kontrol hapı/hormon kullanımı: Var/Yok Var ise son 6 ay içinde kullanım: Var/Yok

Psikiyatri başvurusu: Var/Yok Var ise tanı:

Son 6 ay içinde psikiyatri başvurusu: Var/Yok

Son 6 ay içinde psikiyatrik ilaç kullanımı: Var/Yok

Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü; Kimler;

Alkol kullanım sorunu:

- Alkol kullanım sorunu yok
- Olası alkol kullanım sorunu

- Ciddi alkol kullanım sorunu

Madde kullanım sorunu

- Hiç kullanmamış
- Geçmişte kullanımı olmuş, bırakmış. Ne kullandığını belirtiniz……
- Halen kullanıyor. Ne kullandığını belirtiniz……..

Sigara kullanımı (…….) paket yıl

Ek sistemik hastalık: Var/yok

Gelişimsel Öykü

-Doğum Zamanı: Erken ya da zamanında / Gecikme

-Küvöz Öyküsü: Var / Yok

-Yürüme Konuşma Zamanı: Erken ya da zamanında / Gecikme

-Okuma Yazma Zamanı: Erken ya da zamanında / Gecikme

-Okul Başarısı: Zayıf /Orta /İyi

Kullandığı ilaçlar:

Boy/kilo:

Sağ	**2d =**	**4d=**
Sol	**2d=**	**4d=**

Hirsutizm evreleme puanı:

Ek-2 Yetişkinlerde DEHB İçin Tanısal Görüşme (DIVA 2.0)

Hasta Adı	
Doğum tarihi	
Cinsiyet	❑ E / ❑ K
Test uygulama tarihi	
Araştırmacı Adı	
Hasta numarası	

Bölüm 1: Dikkat eksikliği belirtileri (DSM-IV A1 ölçütleri)

Yönerge: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 – 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

D1 Ayrıntılara yeterince dikkat etmek konusunda sık sık sorun yaşar veya işinizde ya da diğer etkinliklerde sık sık dikkatsizce hatalar yapar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Dikkatsizce hatalar yapmak
- ❑ Hata yapmayı engellemek için yavaş çalışmak
- ❑ Talimatları dikkatlice okumamak
- ❑ Ayrıntılı çalışmalar yaparken zorlanmak
- ❑ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ❑ Ayrıntılarda tıkanmak
- ❑ Çok hızlı biçimde çalışmak ve bu nedenle hatalar yapmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Okul ödevlerinde dikkatsizce hatalar yapmak
- ❑ Soruları iyi okumamaktan dolayı hatalar yapmak
- ❑ İyi okumamaktan dolayı soruları yanıtsız bırakmak
- ❑ Sınav kâğıdının arka kısmını yanıtsız bırakmak
- ❑ Dikkatsiz çalıştığı için başkaları tarafından eleştirilmek
- ❑ Ödevlerin yanıtlarını kontrol etmemek
- ❑ Ayrıntılı görevleri tamamlamak için çok fazla zamana ihtiyaç duymak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D2

Verilen görevlerde dikkatinizi sürdürmekte sık sık zorlanıyor musunuz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Görevlere uzun süre dikkati verememek *
- ❑ Kendi düşünceleri veya çağrışımları nedeniyle dikkatin çok çabuk dağılması
- ❑ Bir filmi sonuna kadar izlemekte veya kitap okumakta zorlanmak*
- ❑ Herhangi bir şeyden çabuk sıkılmak*
- ❑ Konuşulmuş olan konular hakkında sorular sormak
- ❑ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Dikkati okul ödevlerine vermekte güçlük çekmek
- ❑ Dikkati oyunlara vermekte güçlük çekmek*
- ❑ Dikkatin çabuk dağılması
- ❑ Konsantrasyon zorluğu*
- ❑ Dikkatin dağılmasını önlemek için yapılandırmaya gereksinim duymak
- ❑ Etkinliklerden çabuk sıkılmak*
- ❑ Diğer:

* Konuyu gerçekten ilgi çekici bulmadıkça (örneğin bilgisayar veya hobi)

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D3

Sizinle doğrudan konuşulurken sık sık sanki dinlemiyormuşsunuz gibi görülüyor mu? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ❑ Karşılıklı konuşurken konsantre olmakta zorluk
- ❑ Sonradan, bir konuşmanın ne hakkında olduğunu hatırlamamak
- ❑ Konuşma sırasında konuyu sık sık değiştirmek
- ❑ İnsanların size aklınızın başka yerde olduğunu söylemesi
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Anababa/öğretmenlerinin ne söylediğini bilmemek
- ❑ Rüya aleminde olmak veya dalgın olmak
- ❑ Sadece göz teması kurulduğunda ya da ses yükseltildiğinde dinlemek
- ❑ Sık sık yeniden hitap etmek gerekmesi
- ❑ Soruların tekrar edilmesinin gerekmesi
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D4

Yönergelere (talimatlara) uymakta ve işleri bitirmekte sık sık başarısız olur musunuz veya işyerinde sorumluluklarınızı yerine getirmek konusunda başarısız mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ İşleri tamamlayamadan karman çorman etmek
- ❑ Yapılan iş yeni olma özelliğini yitirdiğinde bitirmekte güçlük çekmek
- ❑ Görevleri tamamlamak için bir görev teslim tarihine ihtiyaç duymak
- ❑ İdari işleri bitirme güçlüğü
- ❑ Kullanma talimatlarını takip etme güçlüğü
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Yönergelere uyma güçlüğü
- ❑ Birden çok adımdan oluşan görevlerde güçlük çekmek
- ❑ İşleri bitirememek
- ❑ Ev ödevini bitirmemek ya da teslim etmemek
- ❑ Verilen görevleri bitirmek için çok fazla yapılandırmaya gereksinim duymak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D5

Görev ve etkinlikleri düzenlemekte sık sık güçlük çekiyor musunuz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Günlük işleri planlamakta güçlük çekmek
- ❑ Ev ve/veya çalışma alanının dağınık olması
- ❑ Çok sayıda iş için plan yapmak ya da verimli plan yapamamak
- ❑ Sıklıkla aynı saatte farklı işler için ya da farklı kişilere randevu vermek (çifte randevu)
- ❑ Geç kalmak
- ❑ Ajanda veya günlük kullanırken süreklilik gösterememek
- ❑ Programlara sabit kalma gereksinimi nedeniyle esnek olamamak
- ❑ Zaman mefhumunun yetersiz olması
- ❑ Zaman programları yapmak ama bunları kullanmamak
- ❑ Konuları düzenlemek için başkalarına ihtiyaç duymak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Zamanında hazırlanmakta güçlük çekmek
- ❑ Odanın ya da masanın dağınık olması
- ❑ Kendi başına oynamakta güçlük çekmek
- ❑ İş ya da ev ödevlerinin planlanmasında güçlük çekmek
- ❑ İşleri karışık yapmak
- ❑ Geç kalmak
- ❑ Kötü zaman kavramı, zamanı ayarlayamamak
- ❑ Kendi kendine vakit geçirmekte güçlük çekmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D6

Uzun süreli zihinsel çaba gerektiren görevlerden sıklıkla kaçar (ya da sevmez veya yapmak istemez) mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Öncelikle kolay ya da eğlenceli olan şeyleri yapmak
- ❑ Sıkıcı ya da güç görevleri sıkça ertelemek
- ❑ Teslim tarihini kaçıracak şekilde görevleri ertelemek
- ❑ İdari işler gibi monoton işlerden kaçmak
- ❑ Zihinsel çaba gerektirdiği için okumayı sevmemek
- ❑ Çok konsantrasyon gerektiren işlerden kaçınmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Okul ödevlerinden kaçınmak ya da sevmemek
- ❑ Zihinsel çaba gerektirdiği için az kitap okumak ya da okumak istememek
- ❑ Çok konsantrasyon gerektiren görevlerden kaçınmak
- ❑ Okulda çok konsantrasyon gerektiren konuları sevmemek
- ❑ Sıkıcı ya da zor görevleri sıkça ertelemek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D7

Görev ya da etkinlikler için gerekli olan araçları sıkça kaybeder misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Cüzdan, anahtar veya ajanda kaybetmek
- ❑ Sık sık eşyaları olduğu yerde bırakıp, unutmak
- ❑ İş için gerekli evrakları kaybetmek
- ❑ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ❑ Diğer insanlar eşyaların yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ❑ Eşyalarını kaldırırken yanlış yerlere koymak
- ❑ Listeler, telefon numaraları veya notları kaybetmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Ajanda, kalem, beden eğitimi eşyaları veya başka eşyaları kaybetmek
- ❑ Kıyafet, oyuncak veya ev ödevlerini kaybetmek
- ❑ Eşya aramaya çok zaman harcamak
- ❑ Diğer insanlar eşyaların yerini değiştirdiğinde paniğe kapılmak
- ❑ Anababa/öğretmenin kaybolan eşyalarla ilgili eleştiride bulunması
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D8

Sık sık dış uyaranlar tarafından dikkatiniz kolayca dağılır mı? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Dış uyaranlara kendini kapatmakta güçlük çekmek
- ❑ Dikkat dağıldıktan sonra yeniden işe odaklanmakta güçlük çekmek
- ❑ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ❑ Başka insanların kendi aralarında konuşmalarını dinleme eğilimi
- ❑ Bilgiyi filtreleme ve/veya seçmekte güçlük çekmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Sınıftayken sık sık dışarıya bakmak
- ❑ Sesler veya olaylardan dolayı dikkatin kolayca dağılması
- ❑ Dikkat dağıldıktan sonra tekrar işe dönmekte güçlük çekmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

D9

Günlük etkinliklerinizde sık sık unutkanlık yaşar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Randevuları ya da başka sorumlulukları unutmak
- ❑ Anahtarları, ajandayı vb. unutmak
- ❑ Randevuların sıkça hatırlatılmasının gerekmesi
- ❑ Unutulan eşyaları almak için eve geri dönmek zorunda kalmak
- ❑ İşleri unutmadığından emin olmak için katı biçimde listeler kullanılması
- ❑ Günlük ajandaya not almayı ya da bakmayı unutmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Randevuları veya yönergeleri unutmak
- ❑ Sıkça hatırlatma yapılmasının gerekmesi
- ❑ Bir görevin yarısında ne yapılması gerektiğini unutmak
- ❑ Okul eşyalarını beraberinde götürmeyi unutmak
- ❑ Eşyaları okulda ya da arkadaşların evinde unutmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Ek Ölçüt A

Erişkinlik dönemi:

Yukarıdaki dikkat eksikliği belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıdır ya da onlara kıyasla daha sık yaşar mısınız?

❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi:

Yukarıdaki dikkat eksikliği belirtileri sizde akranınız olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı ya da bunları yaşıtlarınıza kıyasla daha sık yaşadınız mı?

❑ Evet / ❑ Hayır

Bölüm 2: Hiperaktivite –dürtüsellik belirtileri (DSM-IV A2 ölçütleri)

Yönerge: Yetişkinlerde belirtiler en az 6 aydır bulunuyor olmalıdır. Çocukluk dönemindeki belirtiler 5 – 12 yaşları ile ilgilidir. Herhangi bir belirtinin DEHB'ye bağlanabilmesi için kronik ve süreklilik arz eden bir seyir göstermeli ve epizodik olmamalıdır.

H/D 1 Elleriniz ya da ayaklarınızı sık sık huzursuzca oynatır mısınız veya sandalyenizde sık sık kıpırdanır mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Sabit oturmakta güçlük çekmek
- ❑ Bacakların kıpır kıpır olması
- ❑ Kalem tıkırdatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ❑ Tırnak yemek veya saçla oynamak
- ❑ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Anababanın sık sık "sessiz otur" ve benzeri söylemleri
- ❑ Bacakların kıpır kıpır olması
- ❑ Kalem tıkırdatmak veya başka bir şeyle oynamak
- ❑ Tırnak yemek veya saçla oynamak
- ❑ Sandalyede sakince oturamamak
- ❑ Huzursuzluğu kontrol edebilmek ancak bunun sonucunda strese girmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 2 Oturmanızın beklendiği durumlarda genellikle ayağa kalkar mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Konferans, toplantı, cami vb. yerlere gitmekten kaçınmak
- ❑ Oturmak yerine gezinmeyi tercih etmek
- ❑ Asla uzun süre sakince oturamamak, sürekli hareket halinde olmak
- ❑ Sakince oturma güçlüğünden dolayı gergin olmak
- ❑ Yürümek için bahaneler uydurmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Yemek yerken veya sınıfta sık sık ayağa kalkmak
- ❑ Okulda ya de yemeklerde yerinde oturmakta çok güçlük çekmek
- ❑ Oturması gerektiği konusunda uyarı almak
- ❑ Biraz yürüyebilmek için bahaneler uydurmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 3

Kendinizi sıkça huzursuz hisseder misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ İçsel huzursuzluk ya da ajitasyon hissi
- ❑ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak zorunda olduğu hissine sahip olmak
- ❑ Rahatlayıp gevşemek konusunda zorlanmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Sürekli koşturmak
- ❑ Mobilyalara tırmanmak veya koltuklarda zıplamak
- ❑ Ağaçlara tırmanmak
- ❑ İçsel huzursuzluk hissi
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 4

Boş zamanlarda yaptığınız rahatlatıcı etkinliklerinizle sakin bir şekilde uğraşmakta zorlanır mısınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Yürütülen faaliyeteler sırasında konuşulması uygun olmayan yerlerde konuşmak
- ❑ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ❑ Her türlü durumda sesli olmak
- ❑ Yürütülen faaliyetleri sessiz bir şekilde yapmakta zorlanmak
- ❑ Alçak sesle konuşmakta zorlanmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Oyun oynarken veya sınıfta yüksek sesle konuşmak
- ❑ Televizyon ya da filmleri sessizce izleyememek
- ❑ Daha sessiz ya da sakin olması gerektiği yönünde eleştiri almak
- ❑ Toplum içinde hep dikkatleri üzerine çekmeyi istemek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 5

Genellikle hareket halinde misiniz ya da sanki bir "motor takılmış gibi" mi davranırsınız? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Sürekli bir şeylerle meşgul olmak
- ❑ Çok enerjik olmak, sürekli hareket halinde olmak
- ❑ Kendi sınırlarını aşmak
- ❑ İşleri kendi haline bırakmakta zorlanmak, duramamak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Sürekli meşgul olmak
- ❑ Okulda ve evde dikkat çekici bir şekilde aktif olmak
- ❑ Çok enerjik olmak
- ❑ Sürekli hareket halinde olmak, duramamak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 6

Genellikle aşırı mı konuşursunuz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ İnsanları yoracak şekilde konuşmayla meşgul olmak
- ❑ Durmaksızın konuşan biri olarak tanınmak
- ❑ Konuşmayı kesmekte zorlanmak
- ❑ Çok konuşma eğilimi
- ❑ Konuşmalar sırasında başkalarına fırsat vermemek
- ❑ Bir şeyi anlatmak için çok sayıda sözcüğe ihtiyaç duymak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Geveze olarak bilinmek
- ❑ Öğretmen ve anababaların sık sık sizden sessiz olmanızı istemeleri
- ❑ Karnelerde çok konuşmaya dair yorumlar bulunması
- ❑ Çok konuştuğu için ceza almak
- ❑ Okulda çok konuşarak başkalarını dersten alıkoymak
- ❑ Konuşmalarda başkalarına fırsat vermemek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 7

Genellikle sorulan soru tamamlanmadan mı yanıt verirsiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Geveze olmak, aklından geçeni söylemek
- ❑ Konuştuğu şeyleri öncesinde düşünmemek
- ❑ İnsanlar sözlerini bitirmeden cevap vermek
- ❑ Başkalarının cümlelerini tamamlamak
- ❑ Patavatsız olmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Geveze olmak, düşünmeden konuşmak
- ❑ Okulda sorulara ilk yanıt veren kişi olmayı istemek
- ❑ Yanlış olsa dahi ilk önce cevap vermek
- ❑ Başkaları cümlelerini bitirmeden söze girmek
- ❑ Patavatsızca konuştuğu için kırıcı olmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 8

Genellikle sıra beklemekte zorluk çeker misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Kuyrukta beklemekte güçlük çekmek, öne geçmek
- ❑ Trafikte/trafik sıkıştığında sabırla beklemekte güçlük çekmek
- ❑ Konuşmalarda sırasını beklemekte zorluk çekmek
- ❑ Sabırsız olmak
- ❑ İlişkilere/işlere hızlı başlamak ya da sabırsızlıktan bunları çabuk bırakmak
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Grup etkinlikleri/oyunlarda sıra bekleyememek
- ❑ Sınıfta sırasını bekleyememek
- ❑ Hep ilk konuşan ya da harekete geçen olmak
- ❑ Kolayca sabrının taşması
- ❑ Sağa sola bakmadan yola atlayıp karşıdan karşıya geçmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

H/D 9 Genellikle başkalarının işlerini böler ya da onları rahatsız eder misiniz? *Ve çocukluğunuzda bu durum nasıldı?*

Erişkinlik dönemi örnekleri

- ❑ Başkalarının işine karışmakta acele etmek
- ❑ Başkalarını bölmek
- ❑ İstenmediği halde başkalarını uğraşıları sırasında rahatsız etmek
- ❑ Başkalarının işlerine karıştığı yönünde eleştirilme
- ❑ Başkalarının sınırlarına saygı duymakta güçlük
- ❑ Her konu hakkında bir fikir sahibi olmak ve bunu hemen ifade etmek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi örnekleri

- ❑ Başkalarının oyununu bölmek
- ❑ Başkalarının konuşmalarını bölmek
- ❑ Her şeye tepki vermek
- ❑ Bekleyememek
- ❑ Diğer:

Belirti var mı? ❑ Evet / ❑ Hayır

Ek ölçüt A

Erişkinlik dönemi:
Yukarıdaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde diğer insanlara göre daha fazla mıdır, ya da onlara kıyasla daha sık yaşar mısınız?
❑ Evet / ❑ Hayır

Çocukluk dönemi:
Yukarıdaki hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde akranınız olan çocuklara kıyasla daha fazla mıydı, ya da bunları yaşıtlarınıza kıyasla daha sık yaşadınız mı?
❑ Evet / ❑ Hayır

Bölüm 3: Belirtiler sonucu yaşanan Bozulma (DSM-IV B, C ve D ölçütleri)

Ölçüt B

Yukarıda bahsedilen dikkat eksikliği ve/veya hiperaktivite/dürtüsellik belirtileri sizde her zaman var mıydı?

- ❑ Evet (bazı belirtiler yedi yaşından önce de vardı)
- ❑ Hayır

Hayırsa, başlangıç yaşı

Ölçüt C

Yukarıda bahsedilen belirtilerle ilgili olarak hangi alanlarda sorunlar yaşadınız veya yaşamaktasınız?

Erişkinlik dönemi

İş/Eğitim

- ❑ İş için gerekli eğitimlerin tamamlanmaması
- ❑ İşin eğitim düzeyinin altında olması
- ❑ Bir işyerinden çabuk sıkılmak
- ❑ Çok sayıda kısa süreli işlerde çalışma, sık iş değiştirmeyi alışkanlık haline getirmek
- ❑ İdari işlerde/plan yaparken güçlük çekmek
- ❑ Bir işte terfi edememek
- ❑ İşyerinde yeterli performans gösterememek
- ❑ Kavga ederek ayrılmak ya da işten çıkarılmak
- ❑ Belirtiler sonucu hastalık yardımı/ maluliyet maaşı almak
- ❑ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ❑ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ❑ Diğer:

İlişkiler ve/veya aile

- ❑ İlişkilerde çabuk sıkılmak
- ❑ Ani ve dürtüsel biçimde ilişkilere başlamak/bitirmek
- ❑ Belirtiler nedeniyle ilişkideki dengenin bozuk olması
- ❑ İlişki sorunları, çok tartışmak, samimiyet eksikliği
- ❑ Belirtilerden dolayı boşanma
- ❑ Belirtilerden dolayı cinsellik sorunları
- ❑ Belirtilerden dolayı çocuk yetiştirme sorunları
- ❑ Ev işleri ve/veya ev idaresinde güçlük çekmek
- ❑ Ekonomik sorunlar veya kumar
- ❑ İlişki başlatma korkusu
- ❑ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi

Eğitim

- ❑ Eğitim seviyesinin zeka ya göre beklenenin altında kalması
- ❑ Konsantrasyon sorunları nedeniyle sınıfta kalmak
- ❑ Eğitimi yarım bırakmak/okuldan atılmak
- ❑ Eğitimin tamamlanması için geçen sürenin normalden çok daha uzun olması
- ❑ Zeka düzeyine uygun eğitim almak için çok fazla emek harcamak
- ❑ Ödev yapmakta zorlanmak
- ❑ Belirtiler nedeniyle özel eğitim alınması
- ❑ Davranışlar/konsantrasyon hakkında öğretmenlerin uyarıda bulunması
- ❑ Zeka düzeyinin yüksek olması nedeniyle bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ❑ Yapılandırılmış dış ortam sonucu bozulmanın telafi edilerek sınırlı düzeyde kalması
- ❑ Diğer:

Aile

- ❑ Kardeşlerle sık sık kavga etmek
- ❑ Sık sık ceza almak veya dayak yemek
- ❑ Çatışmalardan dolayı aile ile az temas kurmak
- ❑ Anababaların yapılandırmasına/kurallarına normalde olduğundan daha uzun süre ihtiyaç duymak
- ❑ Diğer:

Erişkinlik dönemi *(devam)*

Sosyal İlişkiler

- ❑ Sosyal ilişkilerden çabuk sıkılmak
- ❑ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ❑ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ❑ Sosyal temaslar başlatmakta güçlük çekmek
- ❑ Olumsuz deneyimlerden dolayı iddiasız olmak, kendini ortaya koyamamak
- ❑ Özenli ve nazik olmamak (örn. kart göndermeyi/kutlama-hastalık- taziye vb. konularda empati yapmayı/telefon etmeyi unutmak vs.)
- ❑ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ❑ Boş zamanlarda yeterince rahatlayamamak
- ❑ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ❑ Aşırı spor yapmaktan dolayı yaralanmalar
- ❑ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ❑ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ❑ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ❑ Dikkatsizce araba kullanmaktan dolayı kazalarehliyetin alınması
- ❑ Heyecan aramak veveya çok fazla risk almak
- ❑ Karakola/adliyeye düşmek
- ❑ Yeme krizleri
- ❑ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ❑ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ❑ Yaşadığı başarısızlıklar nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ❑ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ❑ Eleştiriye aşırı derecede tepki vermek
- ❑ Mükemmeliyetçilik
- ❑ DEHB belirtilerinden dolayı endişeli olmak
- ❑ Diğer:

Çocukluk ve ergenlik dönemi *(devam)*

Sosyal Temaslar

- ❑ Sosyal ilişkileri devam ettirmekte güçlük çekmek
- ❑ İletişim sorunlarından dolayı çatışmalar
- ❑ Sosyal ilişkilere girmekte güçlük çekmek
- ❑ Olumsuz tecrübelerden dolayı iddialı olmamak
- ❑ Az sayıda arkadaşa sahip olmak
- ❑ Dalga geçilmesi
- ❑ Dışlanmak/gruba dahil edilmemek
- ❑ Kabadayılık yapmak
- ❑ Diğer:

Boş zaman/hobi

- ❑ Boş zamanda yeterince rahatlayamamak
- ❑ Rahatlayabilmek için çok fazla spor yapmak zorunda olmak
- ❑ Birçok spordan dolayı yaralanmalar
- ❑ Bir kitabı ya da filmi bitirememek
- ❑ Sürekli meşgul olduğu için aşırı yorgun düşmek
- ❑ Hobilerden çabuk sıkılmak
- ❑ Sansasyon aramak ve/veya çok fazla risk almak
- ❑ Karakola/adliyeye düşmek
- ❑ Başından çok sayıda kaza geçmesi
- ❑ Diğer:

Özgüven/Kendilik algısı

- ❑ Başkalarının olumsuz söylemlerinden dolayı kendinden emin olamamak
- ❑ Başarısızlık tecrübeleri nedeniyle kendi hakkında olumsuz düşünmek
- ❑ Yeni işlere başlarken başarısız olmaktan korkmak
- ❑ Eleştiriye aşırı derecede tepki vermek
- ❑ Mükemmeliyetçilik
- ❑ Diğer:

Puanlama Formu

DSM-IV Ölçüt A	**Çocukluk dönemi** D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? H/D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? **Erişkinlik dönemi*** D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı? H/D özelliklerinin sayısı ≥ 6 mı?	 ❑ Evet / ❑ Hayır ❑ Evet / ❑ Hayır ❑ Evet / ❑ Hayır ❑ Evet / ❑ Hayır
DSM-IV Ölçüt B	Belirtiler ve kısıtlanmalarla seyreden yaşam boyu süren bir örüntüye işaret ediyor mu?	❑ Evet / ❑ Hayır
DSM-IV Ölçüt C ve D	Belirti ve kısıtlanmalar kendisini en az 2 yaşam alanında göstermektedir Erişkinlik dönemi Çocukluk dönemi	 ❑ Evet / ❑ Hayır ❑ Evet / ❑ Hayır
DSM-IV Ölçüt E	Belirtiler başka bir ruhsal bozuklukla (daha iyi) açıklanamaz	❑ Hayır ❑ Evet
	Tanı tamamlayıcı bilgi kaynakları tarafından destekleniyor mu? Anababa/erkek kardeş/kız kardeş/diğer [ ] ** Partner/ iyi bir arkadaş /diğer [ ] ** Okul karneleri 0 = hiç/az destek 1 = biraz destek 2 = belirgin bir destek	 ❑ UD ❑ 0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ UD ❑ 0 ❑ 1 ❑ 2 ❑ UD ❑ 0 ❑ 1 ❑ 2 Açıklama: [ ]
	DEHB Tanısı***	❑ Hayır Evet, alt tipi ❑ 314.01 Bileşik tip ❑ 314.00 Dikkatsizlik önde ❑ 314.01 Hiperaktivite-dürtüsellik önde

* Yapılan araştırmalara göre erişkin dönemde, dikkat sorunları ve/veya hiperaktivite-dürtüsellik sorunlarının 4 ya da daha fazla sayıda olması, DEHB tanısı konması için yeterlidir. Kooij et al., Internal and external validity of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a population-based sample of adults. Psychological Medicine 2005; 35(6):817-827. Barkley RA: Age dependent decline in ADHD: True recovery or statistical illusion? The ADHD Report 1997; 5:1-5.

** Tamamlayıcı bilginin kimden alındığını belirtiniz.

*** Çocukluk dönemi ve erişkinlikte belirlenmiş olan alt tipler farklı ise, tanıda güncel erişkin alt tipi yürürlüktedir.

Ek-3 Wender Utah Derecelendirme Ölçeği (WUDÖ)

ÇOCUKKEN	Hayır ya da çok hafif	Hafif	Orta derecede	Fazla	Çok fazla
1. Dikkatimi toplama sorunum vardı, dikkatim kolayca dağılırdı.					
2. Kaygılı, tasalı, sıkıntılıydım.					
3. Asabi ve kıpır kıpırdım.					
4. Dikkatsizdim, hayallere dalardım.					
5. Kolayca kızar, öfkelenirdim.					
6. Hemen tepem atardı, öfke nöbetlerim olurdu.					
7. Başladığım bir işi sürdürmekte, takip etmekte ya da bitirmekte zorlanırdım.					
8. Kararlı, sebatkar ve inatçıydım, iradem güçlüydü.					
9. Mutsuz, çökkün, karamsardım.					
10. Anne babamın sözünü dinlemez, onlara karşı gelir, isyankar davranırdım.					
11. Kendimi küçük görürdüm.					
12. Alıngandım, buluttan nem kapardım.					
13. Huysuzdum, duygusal dalgalanmalar yaşardım.					
14. Kızgındım, çabuk gücenirdim.					
15. Düşünmeden hareket ederdim.					
16. Çocuksu davranırdım.					
17. Suçluluk duyardım, yaptıklarıma pişman olurdum.					
18. Kontrolümü kaybederdim.					
19. Akılsızca ya da mantıksızca davranırdım.					
20. Popüler değildim, arkadaşlıklarım uzun sürmezdi, diğer çocuklarla anlaşamazdım.					
21. Olayları diğerlerinin bakış açısından görmekte zorlanırdım.					
22. Otoriteyle, okulla sorunlarım olurdu, müdür beni odasına çağırırdı.					
BEN ÇOCUKKEN OKULDA;					
23. Genel olarak başarısızdım, yavaş öğrenirdim.					
24. Matematikle ve sayılarla aram iyi değildi.					
25. Potansiyelime ulaşamadım.					

Ek-4 Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder Self-report Scale) (ASRS)

Ek 1. Erişkin Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Kendi Bildirim Ölçeği (ASRS)

Sayfanın sağında gösterilen açıklamalara göre, kendinizi değerlendirip aşağıdaki soruları yanıtlayınız. Soruları yanıtlarken son 6 ay içinde nasıl hissettiğiniz ve nasıl davrandığınız konusunda sizi en iyi tanımlayan kutuya (X) işareti koyunuz.

İsim:
Tarih:

	Asla	Nadi-ren	Bazen	Sık	Çok sık
1. Üzerinde çalıştığınız bir işin/projenin son ayrıntılarını toparlayıp projeyi tamamlamakta sorun yaşar mısınız?					
2. Organizasyon gerektiren bir iş yapmanız zorunlu olduğunda işlerinizi sıraya koymakta ne sıklıkla zorluk yaşarsınız?					
3. Yükümlülüklerinizi ve randevularınızı hatırlamakta ne sıklıkla sorun yaşarsınız?					
4. Çok fazla düşünmeyi ve konsantrasyonu gerektiren bir iş yapmanız gerekiyorsa ne sıklıkla başlamaktan kaçınır ya da geciktirirsiniz?					
5. Uzun bir süre oturmanız gerektiğinde, ne sıklıkla huzursuzlaşır, kıpırdanır ya da el ve ayaklarınızı kıpırdatırsınız?					
6. Ne sıklıkla kendinizi aşırı aktif ve sanki motor takılmış gibi bir şeyler yapmak zorunda hissedersiniz?					
A BÖLÜMÜ					
7. Sıkıcı veya zor bir proje üzerinde çalışmanız gerektiğinde, ne sıklıkla dikkatsizce hatalar yaparsınız?					
8. Monoton veya tekrarlayıcı bir iş yaparken ne sıklıkla dikkatinizi sürdürmekte güçlük çekersiniz?					
9. Doğrudan sizinle konuşuyor bile olsalar, insanların size söyledik-lerine yoğunlaşmakta ve dinlemekte ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
10. Evde veya işte eşyaları bulmakta ya da nereye koyduğunuzu hatırlamakta ne sıklıkla güçlük yaşarsınız?					
11. Etrafınızdaki hareketlilik ve gürültü ne sıklıkla dikkatinizi dağıtır?					
12. Orada oturmanız beklendiğinde, bir toplantı veya benzer durumda ne sıklıkla yerinizden kalkarsınız?					
13. Ne sıklıkla kendinizi huzursuz, kıpır kıpır hissedersiniz?					
14. Kendinize ait boş zamanınız olduğunda ne sıklıkla gevşemekte ve rahatlamakta güçlük çekersiniz?					
15. Sosyal ortamlarda bulunduğunuzda, ne sıklıkla kendinizi çok konuşurken yakalarsınız?					
16. Bir sohbet ya da görüşmede, ne sıklıkla karşınızdaki kişi cümlesini bitirmeden onun cümlesini bitirdiğinizi fark edersiniz?					
17. Sıraya girmek gerektiğinde, ne sıklıkla sıranızın gelmesini beklemekte güçlük çekersiniz?					
18. Başka bir işle meşgul olduklarında diğer insanları araya girip engeller misiniz?					
B BÖLÜMÜ					

Ek-5 Otizm Spektrum Anketi (OSA)

TÜM BİLGİLER KESİNLİKLE GİZLİ TUTULACAKTIR

İsim:..... Cinsiyet:.....
Doğum Tarihi:..... Bugünün Tarihi:.....

Anketi Nasıl Dolduracaksınız ?

Aşağıda bazı ifadelerin listesi bulunmaktadır. Lütfen her ifadeyi *çok dikkatli* okuyunuz ve hangi şiddetle kabul veya red ettiğinizi, cevabınızı daire içine alarak oranlayınız.

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ HİÇBİR İFADEYİ BOŞ BIRAKMAYINIZ

Örnekler:

Ö.1: Risk almaya istekliyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	**Kesinlikle katılmıyorum**
Ö.2: Tavla, okey gibi oyunları oynamayı severim.	Kesinlikle katılıyorum	**Sıklıkla katılıyorum**	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
Ö.3: Müzik aleti çalmayı öğrenmenin kolay olduğunu düşünürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	**Kesinlikle katılmıyorum**
Ö.4: Diğer kültürleri etkileyici bulurum.	**Kesinlikle katılıyorum**	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

1-) İşleri tek başıma yapmaktansa başkaları ile birlikte yapmayı tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
2-) İşleri tekrar tekrar aynı şekilde yapmayı tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
3-) Hayal ederek zihnimde bir resim yaratmak benim için kolaydır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
4-) Sıklıkla bir işe diğer işleri gözden kaçıracak kadar kendimi kaptırırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
5-) Sıklıkla diğerlerinin dikkat etmedikleri durumlarda, ben küçük gürültülere dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
6-) Genellikle araba plakalarına veya benzer sıralı bilgilere dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
7-) Ben nazik olduğumu düşünsem de, diğer insanlar sıklıkla söylediklerimin kaba olduğunu belirtiyorlar.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
8-) Bir hikaye okurken, karakterlerin neye benzediklerini kolaylıkla hayal edebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
9-) Olayların tarihlerini bilmekten çok hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
10-) Sosyal bir ortamda, farklı insanların konuşmalarını kolaylıkla takip edebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
11-) Sosyal ortamlarda rahat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
12-) Diğerlerinin dikkat etmediği ayrıntılara dikkat etme eğilimindeyim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
13-) Kütüphaneye gitmeyi bir partiye tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
14-) Hikaye uydurmak bana kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

15-) Cansız şeylerden çok insanlar ilgimi çeker.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
16-) Derin ilgi alanlarım vardır ancak ya sürdüremezsem diye üzülürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyor
17-) Sosyal muhabbetten (lak-lak) hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
18-) Ben konuşurken, başkalarının söze girmek istedilerini hiç fark etmiyorum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
19-) Rakamlarla ilgilenirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
20-) Bir hikaye okurken karakterlerin niyetlerini çıkarsamak bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
21-) Kurgu okumaktan özellikle hoşlanmam (yazar tarafından hayal edilerek yazılmış hikaye, roman gibi eserler).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
22-) Yeni arkadaşlar edinmeyi zor bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
23-) Her zaman işlerdeki kalıplara dikkat ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
24-) Tiyatroya gitmeyi, müzeye gitmeye tercih ederim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
25-) Günlük rutinim (alıştığım günlük düzenimin) bozulması beni üzmez.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
26-) Sık sık sohbetin akışını nasıl sürdüreceğimi bilmediğimi düşünürüm.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
27-) Birisi benimle konuşuyorken "satır aralarını okumayı" kolay bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
28-) Resmin bütününe, genellikle küçük ayrıntılardan daha çok konsantre olurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
29-) Telefon numaralarını hatırlamada çok iyi değilimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
30-) Bir durum veya bir insanın	Kesinlikle	Sıklıkla	Bazen	Kesinlikle

görünüşündeki küçük değişikliklere sıklıkla dikkat etmem.	katılıyorum	katılıyorum	katılıyorum	katılmıyorum
31-) Beni dinleyen biri sıkılmaya başladıysa bunu hissedebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
32-) Bir defada birden çok şey yapmak bana kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
33-) Telefonda konuşurken, konuşma sırasının ne zaman bende olduğundan emin olamam.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
34-) İşleri spontan (içimden geldiği gibi) olarak yapmaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
35-) Şakanın püf (can alıcı) noktasını en son anlayan sıklıkla benimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
36-) Kişinin sadece yüzüne bakarak, ne düşündüğünü veya hissettiğini çıkarsamayı kolay bulurum.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
37-) Eğer birisi yapmakta olduğum işi bölerse o işe çok çabuk geri dönebilirim.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
38-) Sosyal muhabbette iyiyimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
39-) İnsanlar sıklıkla sürekli aynı şey üzerinde uğraştığımı söylerler.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
40-) Küçükken, diğer çocuklar ile rol yapmayı da içeren oyunlar oynamaktan hoşlanırdım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
41-) Bazı şeylerin kategorileri (sınıfları) hakkında bilgi toplamayı severim (örn; araba tipleri, kuş tipleri, tren tipleri, bitki tipleri vs..).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
42-) Başka biri gibi olmanın neye benzeyebileceğini hayal etmek bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
43-) Katıldığım etkinlikleri özenle planlamaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

44-) Önemli günlerden (doğum günü partisi, düğün,…) hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
45-) İnsanların niyetlerini anlamak bana zor gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
46-) Yeni durumlar beni kaygılandırır.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
47-) Yeni insanlarla tanışmaktan hoşlanırım.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
48-) İyi bir diplomatımdır (insan ilişkilerinde her iki tarafı da idare edip çıkarlarımı korumayı bilirim).	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
49-) İnsanların doğum günlerini hatırlamakta iyi değilimdir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum
50-) Çocuklarla rol yapmayı da içeren oyunlar oynamak bana çok kolay gelir.	Kesinlikle katılıyorum	Sıklıkla katılıyorum	Bazen katılıyorum	Kesinlikle katılmıyorum

Ek-6 Gözlerden Zihin Okuma Testi (GZOT)

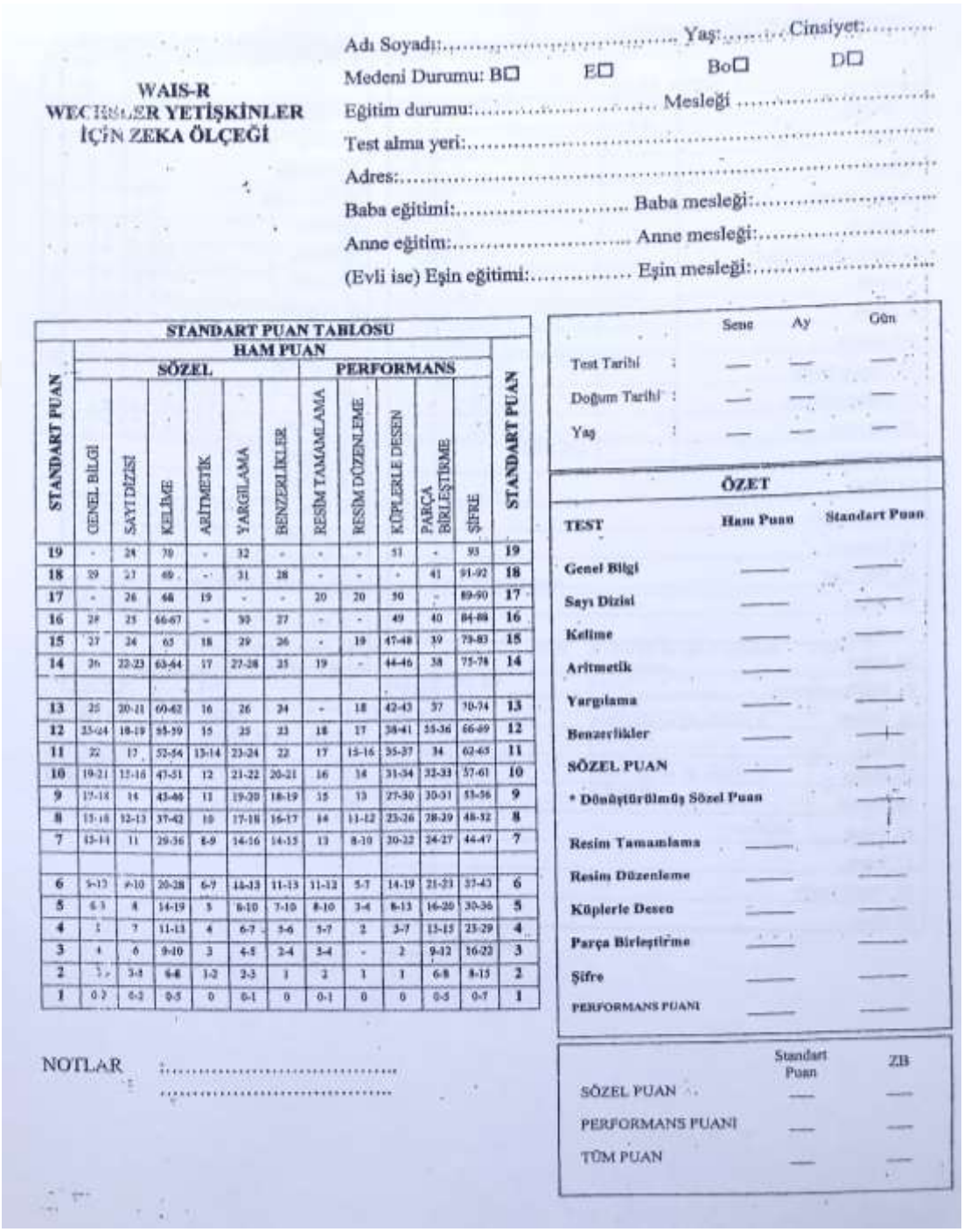
Örnek Resim

kıskanç paniklemiş



kibirli nefret dolu

Ek-7 Weschler Yetişkinler İçin Zeka Ölçeği Gözden Geçirilmiş Formu (WAIS-R) Sayı Dizisi, Yargılama, Benzerlik, Şifre Alt Testleri



WAIS-R
WECHSLER YETİŞKİNLER
İÇİN ZEKA ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:..... Yaş:..... Cinsiyet:.....
Medeni Durumu: B☐ E☐ Bo☐ D☐
Eğitim durumu:..... Mesleği .....
Test alma yeri:.....
Adres:.....
Baba eğitimi:..... Baba mesleği:.....
Anne eğitim:..... Anne mesleği:.....
(Evli ise) Eşin eğitimi:..... Eşin mesleği:.....

STANDART PUAN TABLOSU

STANDART PUAN	HAM PUAN											STANDART PUAN
	SÖZEL						PERFORMANS					
	GENEL BİLGİ	SAYI DİZİSİ	KELİME	ARİTMETİK	YARGILAMA	BENZERLİKLER	RESİM TAMAMLAMA	RESİM DÜZENLEME	KÜPLERLE DESEN	PARÇA BİRLEŞTİRME	ŞİFRE	
19	-	28	70	-	32	-	-	-	51	-	93	19
18	29	27	69	-	31	28	-	-	-	41	91-92	18
17	-	26	68	19	-	-	20	20	50	-	89-90	17
16	28	25	66-67	-	30	27	-	-	49	40	84-88	16
15	27	24	65	18	29	26	-	19	47-48	39	79-83	15
14	26	22-23	63-64	17	27-28	25	19	-	44-46	38	75-78	14
13	25	20-21	60-62	16	26	24	-	18	42-43	37	70-74	13
12	23-24	18-19	55-59	15	25	23	18	17	38-41	35-36	66-69	12
11	22	17	52-54	13-14	23-24	22	17	15-16	35-37	34	62-65	11
10	19-21	15-16	47-51	12	21-22	20-21	16	14	31-34	32-33	57-61	10
9	17-18	14	43-46	11	19-20	18-19	15	13	27-30	30-31	53-56	9
8	15-16	12-13	37-42	10	17-18	16-17	14	11-12	23-26	28-29	48-52	8
7	13-14	11	29-36	8-9	14-16	14-15	13	8-10	20-22	24-27	44-47	7
6	9-12	9-10	20-28	6-7	11-13	11-13	11-12	5-7	14-19	21-23	37-43	6
5	6-8	8	14-19	5	8-10	7-10	8-10	3-4	8-13	16-20	30-36	5
4	5	7	11-13	4	6-7	5-6	5-7	2	5-7	13-15	25-29	4
3	4	6	9-10	3	4-5	2-4	3-4	-	2	9-12	16-22	3
2	3	5-5	6-8	1-2	2-3	1	2	1	1	6-8	8-15	2
1	0-2	0-4	0-5	0	0-1	0	0-1	0	0	0-5	0-7	1

	Sene	Ay	Gün
Test Tarihi :	—	—	—
Doğum Tarihi :	—	—	—
Yaş :	—	—	—

ÖZET

TEST	Ham Puan	Standart Puan
Genel Bilgi		
Sayı Dizisi		
Kelime		
Aritmetik		
Yargılama		
Benzerlikler		
SÖZEL PUAN		
* Dönüştürülmüş Sözel Puan		
Resim Tamamlama		
Resim Düzenleme		
Küplerle Desen		
Parça Birleştirme		
Şifre		
PERFORMANS PUANI		

NOTLAR .....
.....

	Standart Puan	ZB
SÖZEL PUAN	—	—
PERFORMANS PUANI	—	—
TÜM PUAN	—	—

Ek-8 Ferriman-Gallwey Skorlaması (FG)

